Untersuchungen über den Einfluß von Tensiden und chemisch verwandten Stoffen auf den Tablettiervorgang unter Berücksichtigung ihrer Wirkung auf die Wirkstofffreigabe aus Komprimaten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Freien Universität Berlin

1970

vorgelegt von Ernst Schottky aus Berlin

Berlin 1969

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546516_0057

Untersuchungen über den Einfluß von Tensiden und chemisch verwandten Stoffen auf den Tablettiervorgang unter Berücksichtigung ihrer Wirkung auf die Wirkstofffreigabe aus Komprimaten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen
Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von Ernst Schottky aus Berlin

Berlin 1969

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

1. Gutachter: Prof. Dr. G. Schenck
2. Gutachter: Prof. Dr. K.-H. Frömming

Tag der mündlichen Prüfung: 29. 10. 69
Tag der Promotion: 13. FEB. 1970

Die vorliegende Arbeit wurde unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. G. Schenck im Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin und im Hauptlaboratorium der Firma Schering AG Berlin durchgeführt.

Herrn Prof. Dr. G. Schenck und Herrn Dr. P. Fuchs danke ich für wertvolle Anregungen und Diskussionen.

Herrn Direktor Dr. H. Gibian, Leiter der pharmazeutisch-chemischen Forschung der Schering AG, danke ich für die großzügige Förderung dieser Arbeit.

Mein Dank gilt weiter Herrn Dr. E. Hartmann, Abteilung Verfahrensentwicklung der Firma Schering AG, für seine Hilfe bei der statistischen Auswertung der Untersuchungsergebnisse und Herrn J. Hilmann für anregende Diskussionen.

Inhalt

EINFÜHRUNG UND PROBLEMSTELLUNG 8

HAUPTTEIL

① DER EINFLUSS VON TENSIDEN UND CHEMISCH VERWANDTEN STOFFEN AUF DEN TABLETTIERVORGANG 11

1.1. Zur Möglichkeit, Tenside und chemisch verwandte Stoffe als Tablettenschmiermittel einzusetzen 11

1.1.1. Chemische Struktur

1.1.2. Physikalische Eigenschaften

1.1.2.1. Konsistenz
1.1.2.2. Schmelzpunkt
1.1.2.3. Löslichkeit

1.2. Die Wirkung der eingesetzten Schmiermittel auf die Ausstoßkraft und die physikalischen Eigenschaften von Tabletten 13

1.2.1. Die Ausstoßkraft als Maß für den Schmiereffekt einer Substanz

1.2.1.1. Messung der Ausstoßkraft
1.2.1.2. Beeinflussung der Ausstoßkraft
1.2.1.2.1. Durch die Tablettenrezeptur
1.2.1.2.2. Durch den Tablettiervorgang

1.2.2. Härte und Zerfallszeit als Parameter für die physikalischen Eigenschaften der Tabletten

1.2.3. Zur Herstellung und Normierung des für die Untersuchungen benötigten Granulates

1.2.3.1. Herstellung eines Klebstoff-Preßgranulates
1.2.3.2. Normierung des Granulates
1.2.3.2.1. Feuchtigkeitsgehalt
1.2.3.2.2. Siebanalyse
1.2.3.2.3. Dichtemessungen
1.2.3.2.4. Berechnung der Porosität
1.2.3.2.5. Bestimmung der Oberflächen
1.2.3.2.6. Ermittlung des Schüttgewichtes
1.2.3.2.7. Ermittlung des Stampfvolumens

1.2.4. Herstellung der Tablettenrezepturen

1.2.5. Ergebnisse der durchgeführten Untersuchungen

1.2.6. Diskussion der Untersuchungsergebnisse

1.3. Zur Möglichkeit, die Wirkung der Schmiermittel zu verbessern 39

1.3.1. Maisstärke als Trägersubstanz

1.3.2. Kalziumkarbonat als Trägersubstanz

1.3.3. Milchzucker als Trägersubstanz mit anschließender Mikronisation

1.3.3.1. Prinzipien der Prallzerkleinerung
1.3.3.2. Prallzerkleinerung des von Tensid umhüllten Milchzuckers

1.3.4. Statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse

1.3.5. Diskussion der Untersuchungsergebnisse

1.4. Vergleiche zwischen den Wirkungen von Tensiden nach zwei verschiedenen Rezepturen 58

1.4.1. Ergebnisse der durchgeführten Untersuchungen

1.4.2. Diskussion der Untersuchungsergebnisse

1.5. Die Bedeutung der Oberfläche bei der Bewertung der Schmiermittel 62

② DER EINFLUSS VON TENSIDEN AUF DIE WIRKSTOFFFREIGABE AUS KOMPRIMATEN 67

2.1. Die Lösungsgeschwindigkeit - eine In-vitro-Charakterisierung der Wirkstofffreigabe 67

2.1.1. Bestimmungsmethoden der Lösungsgeschwindigkeit

2.1.2. Beeinflussung der Lösungsgeschwindigkeit

2.1.2.1. Durch die Tablettenrezeptur
2.1.2.2. Durch den Tablettiervorgang

2.2. Eigenschaften der Tenside in Grenzflächen 75

2.3. Solubilisierende Eigenschaften der Tenside bei schwerlöslichen Wirkstoffen 78

2.3.1. Auswahl der Wirkstoffe

2.3.2. Bestimmung der Löslichkeiten

2.3.3. Solubilisationsuntersuchungen

2.4. Der Einfluß von Tensiden auf die Lösungsgeschwindigkeit 83

2.4.1. Eigenschaften der für die Untersuchungen hergestellten Wirkstofftabletten

2.4.2. Ergebnisse der durchgeführten Untersuchungen

2.4.3. Diskussion der Untersuchungsergebnisse

EXPERIMENTELLER TEIL 93

1. Zusammensetzung und Normierung des Standardgranulates 93

2. Schmiermittelverarbeitung und Versuchsanordnung 97

3. Tabletten-Preßwerkzeuge und ihre Ausrüstung mit elektronischen Meßeinrichtungen 98

3.1. Tablettierwerkzeuge

3.2. Elektronische Meßeinrichtungen

3.2.1. Einbau der Dehnungsmeßstreifen zum Messen des Preßdrucks und der Ausstoßkraft

3.2.2. Eichung der Dehnungsmeßstreifen

4. Messungen der Härte und Zerfallszeit 103

5. Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeit 104

ZUSAMMENFASSUNG 106

LITERATUR 109

Die Arzneiform der Tablette nimmt eine zentrale Stellung unter den Applikationsformen eines Pharmakons ein. Diese Bedeutung ist zurückzuführen auf die Leichtigkeit, mit der sie massenhaft hergestellt werden kann, und auf ihre bequeme Handhabung für den Patienten. In den einzelnen Pharmakopöen und in der Literatur wird die Tablette unterschiedlich definiert. Das Deutsche Arzneibuch, 7. Ausgabe, enthält folgende Definition (1):

"Tabletten sind feste, verschieden geformte Arzneizubereitungen, die aus feinkristallinen, gepulverten oder granulierten Arzneistoffen in der Regel unter Zusatz von Füll-, Binde-, Spreng-, Gleitmitteln oder anderen Hilfsstoffen durch Pressen hergestellt werden."

Trotz der Tatsache, daß Tabletten schon mehr als 150 Jahre im Gebrauch sind, wurden die physikalischen Erscheinungen, die sich während der Herstellung einer Tablette abspielen, erst in den letzten Jahren Gegenstand eingehender Untersuchungen. Auch die theoretischen Grundlagen dieses Arzneiformungsprozesses sind noch nicht vollständig erarbeitet worden, da eine größere Anzahl von Faktoren an den Prozessen mitwirkt und berücksichtigt werden muß. Zu diesen Faktoren gehört beispielsweise der Einfluß der Hilfsstoffe auf die Tablettenherstellung.

Hilfsstoffe sind nötig, weil die meisten Arzneistoffe für sich nicht tablettierfähig sind.

Die wichtigsten Hilfsstoffgruppen in der Tablettentechnologie sind:

1. Füllstoffe (Konstituentia)
2. Bindemittel
3. Sprengmittel (Zerfallsförderer)
4. Fließregulier-, Schmier- und Formentrennmittel (FST-Komplex)

Füllstoffe sollen den Tabletten ein entsprechendes Volumen geben. Dies ist nötig, weil moderne hochwirksame Arzneistoffe sehr gering dosiert werden.

Bindemittel aggregieren die Pulverpartikel bei der Granulatherstellung. Pulvergemische würden sich während des Transportes und Preßvorganges entmischen, da sie aus Stoffen von unterschiedlicher Dichte, Partikelgröße und Rieselfähigkeit zusammengesetzt sind. Sie haben zusätzlich oft schlechte Fließeigenschaften oder sind zu voluminös. Aus diesen Gründen ist ein vorheriges Granulieren der Pulvergemische erforderlich.

Sprengmittel sollen den Zerfall der Tabletten im Intestinum beschleunigen.

Unter der Bezeichnung FST-Komplex (2) werden alle die Substanzen zusammengefaßt, die entweder die Fließfähigkeit der Tablettenmasse in der Maschine verbessern (Fließreguliermittel) oder die Gleitreibung aller in der Matrizenbohrung gleitenden Teile herabsetzen (Schmiermittel) oder die Trennung des Preßlings aus der Matrize erleichtern (Formentrennmittel). Aus der Praxis ist bekannt, daß es Substanzen gibt, die alle drei Eigenschaften haben können, wie z. B. die Metallseifen. Die Verwendung der Metallseifen hat aber einige Nachteile. Magnesiumstearat, das eine ausgeprägte Schmiermittelwirkung hat, beeinflußt beispielsweise die Härte und, wegen seiner hydrophoben Eigenschaften, auch die Zerfallszeit der Tabletten negativ (3,4).

Diese Hydrophobie kann sich auch auf die Wirkstoffreigabe aus Komprimaten auswirken, denn bei in Wasser schwer löslichen Arzneistoffen wird deren Auflösungsgeschwindigkeit im Intestinum, die Voraussetzung für eine schnelle Resorption ist, verringert (5). Magnesiumstearat ist nicht universell anwendbar, da es mit Sulfonamiden, Aspirin, Eisensalzen und Säuren inkompatibel ist (6,7).

Talkum beeinträchtigt auch in größeren Mengen die physikalischen Eigenschaften der Tabletten nicht, hat aber nicht die gute Schmierwirkung des Magnesiumstearates (8-10). Es muß daher in relativ hohen Konzentrationen, ca. 5-10%, angewendet werden, was medizinisch als bedenklich angesehen wird (11).

Verschiedene Autoren schlugen vor, Talkum und Magnesiumstearat durch andere Stoffe zu ersetzen (6, 12-14). Entsprechende Untersuchungen mit Fettsäuren, Fettalkoholen, anderen Metallseifen zeigten keine besseren Ergebnisse. Geeignete Substanzen finden sich vielleicht unter den Tensiden und chemisch ähnlichen Stoffen, die auch die Lösungsgeschwindigkeit schwer löslicher Wirkstoffe verbessern könnten.

Aufgabe der vorliegenen Dissertation ist es, eine Reihe von Tensiden und tensidähnlichen Substanzen auf ihre Eignung als Schmiermittel zu prüfen und ihren Einfluß auf die physikalischen Eigenschaften von Tabletten, wie Härte und Zerfallszeit, sowie die Auflösungsgeschwindigkeit von Arzneistoffen aus Komprimaten zu untersuchen.

HAUPTTEIL

① DER EINFLUSS VON TENSIDEN UND CHEMISCH VERWANDTEN STOFFEN AUF DEN TABLETTIERVORGANG

1.1. Zur Möglichkeit, Tenside und chemisch verwandte Stoffe als Tablettenschmiermittel einzusetzen

Die Auswahl neuer Tablettenhilfsstoffe erfolgt nach mehreren Gesichtspunkten, z. B. nach chemischer Struktur und physikalischen Eigenschaften der Substanzen. Der chemische Aufbau ermöglicht Aussagen über eventuelle Inkompatibilitäten mit den Tablettenbestandteilen. Er ist weiter verantwortlich für spezifische Stoffeigenschaften. Entsprechende physikalische Eigenschaften sind Voraussetzung dafür, daß Substanzen die gewünschten Hilfsstoffunktionen erfüllen können.

1.1.1. Chemische Struktur

Als Tenside (15) werden Substanzen mit grenzflächenaktiven Eigenschaften bezeichnet. Sie haben die Fähigkeit, sich an Grenzflächen anzureichern und die Grenzflächenspannung herabzusetzen. Diese Eigenschaft der Tenside ergibt sich aus der chemischen Verknüpfung eines hydrophoben Restes mit einer hydrophilen Gruppierung. Der hydrophobe Rest ist meist eine aliphatische Kohlenwasserstoffkette mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen oder ein Alkylrest mittlerer Länge in Verbindung mit einem Benzolring oder Naphthalinsystem. Aufgrund der möglichen Ionogenität des hydrophilen Restes unterscheidet man Anion-, Kation- und nichtionogene Tenside. Befindet sich am hydrophoben Rest sowohl eine anionische als auch eine kationische Gruppe, so liegt ein Amphotensid vor.

Die Polyäthylenglykole sind den nichtionogenen Tensiden chemisch verwandt. Daher werden zwei Polyäthylenglykole verschiedenen Polymerisationsgrades in die Untersuchungen eingeschlossen.

1.1.2. Physikalische Eigenschaften

1.1.2.1. Konsistenz

Es gibt Schmiermittel, die aufgrund ihrer Viskosität wirken und meist flüssig oder halbfest sind, wie z. B. die Kohlenwasserstoffe und Fettalkohole. Eine optimale Verteilung in der Tablettenmasse bereitet große Schwierigkeiten.

Tenside sind häufig von gelartiger, weicher, halbflüssiger oder flüssiger Konsistenz. In Vorversuchen konnte keine Möglichkeit gefunden werden, derartige Verbindungen galenisch zufriedenstellend zu verarbeiten. Bei der Verwendung von Aerosil® als Trägersubstanz für das flüssige Tensid Cremophor L 10 [+)] ergab sich kein schmierwirksames Gemisch, da Aerosil auch nach dem Umhüllen mit dem Tensid seine die Reibung fördernden Eigenschaften behielt.

Die Untersuchungen in der vorliegenden Arbeit beschränken sich daher auf feste Substanzen.

1.1.2.2. Schmelzpunkt

Lewis und Shotton (16) fanden, daß aus einer Reihe von untersuchten Stoffen diejenigen mit den niedrigsten Schmelzpunkten die besten Schmiermittel waren. Diese Tatsache beweist, daß der Schmelzpunkt mit der Schmierwirkung zusammenhängt. Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Tenside haben vorwiegend niedrige Schmelzpunkte.

[+)] Cremophor L 10 ist ein Polyoxyäthylenalkyläther

1.1.2.3. Löslichkeit

Maly (17) und andere Autoren wiesen nach, daß die Zerfallszeit von Tabletten durch wasserunlösliche Schmiermittel verlängert wird. Aus diesem Grunde wird für die vorliegenden Untersuchungen der Schwerpunkt auf Verbindungen gelegt, die in Wasser löslich oder dispergierbar sind.

Tab. 1 enthält eine Aufstellung der Stoffe, die für die Untersuchungen verwendet werden.

1.2. Die Wirkung der eingesetzten Schmiermittel auf die Ausstoßkraft und die physikalischen Eigenschaften von Tabletten

1.2.1. Die Ausstoßkraft als Maß für den Schmiereffekt einer Substanz

Die beiden energieverbrauchenden Vorgänge beim Tablettieren sind

1. Preßvorgang
2. Tablettenausstoß.

Die Ausstoßkraft ist abhängig von der Stärke der Reibung zwischen der Fläche des Tablettensteges und der von ihm berührten Matrizenwand. Durch Zugabe von Schmiermitteln zu der Tablettenmasse soll die Reibung und damit die Ausstoßkraft so klein wie möglich gehalten werden.

1.2.1.1. Messung der Ausstoßkraft

Die Ausstoßkraft muß der physikalischen Dimension Druck zugeordnet werden, da sie in dessen Einheiten - kp/cm^2 Wandfläche der Tablette - angegeben wird. Ihre Messung erfolgt mit Dehnungsmeßstreifen.

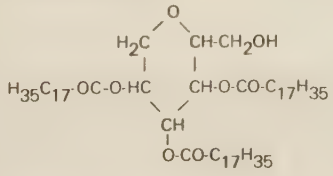
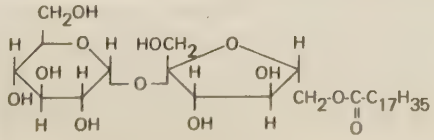
Higuchi et al. (18), sowie Führer (19) und Riad (20) haben Meßstreifen zur Messung des Tablettierdrucks

Tab. 1: Chemische Zusammensetzung und physikalische Eigenschaften der untersuchen Substanzen

Nichtionogene Tenside

Chemische Verbindung	Warenzeichen[+)]	Fp.	Verhalten in Wasser
Polyoxyäthylenstearat	Myrj 52	42° C	löslich
$C_{17}H_{35}$-C(=O)-$(O\text{-}CH_2\text{-}CH_2)_n$-OH	Myrj 53	47° C	löslich
Polyoxyäthylenlauryläther $C_{11}H_{23}$-CH_2-$(O\text{-}CH_2\text{-}CH_2)_n$-OH	Brij 35	39° C	löslich
Polyoxyäthylen-alkyläther R-CH_2-$(O\text{-}CH_2\text{-}CH_2)_n$-OH	Cremophor A fest	40° C	löslich
Polyoxyäthylen-alkyläther R-CH_2-$(O\text{-}CH_2\text{-}CH_2)_n$-OH	Cremophor 0	45° C	löslich
Polyoxyäthylen-alkyläther R-CH_2-$(O\text{-}CH_2\text{-}CH_2)_n$-OH	Eumulgin B2	35° C	löslich
Zitronensäure-di-stearylester CH_2-$COOC_{18}H_{37}$ HO-C-COOH CH_2-$COOC_{18}H_{37}$ + Pentaerythrit-di-kokosfettsäureester CH_2-O-CO-C_nH_{2n+1} HOH_2C-C-CH_2OH CH_2-O-CO-C_nH_{2n+1} n = 11, 13, 15	Dehymuls E	55° C	dispergierbar
Glyzerin-mono-und -distearat CH_2-OH CH-O-CO-$C_{17}H_{35}$ CH_2-O-(H) (CO-$C_{17}H_{35}$)	Tegin 515	56° C	unlöslich

Nichtionogene Tenside

Chemische Verbindung	Warenzeichen +)	Fp.	Verhalten in Wasser
Glyzerin-mono-und -distearat + 5% Kaliumstearat	Tegin	58° C	dispergierbar
Äthylenglykol-mono- und -distearat + 5% Kaliumstearat CH_2-O-CO-$C_{17}H_{35}$ CH_2-O-(H) (CO-$C_{17}H_{35}$)	Tegin G	53° C	dispergierbar
Glyzerinmonolaurat CH_2-OH CH-O-CO-$C_{11}H_{23}$ CH_2-OH	–	36° C	dispergierbar
Glyzerinmonopalmitat CH_2-OH CH-O-CO-$C_{15}H_{31}$ CH_2-OH	–	54° C	dispergierbar
Glyzerinmonostearat CH_2-OH CH-O-CO-$C_{17}H_{35}$ CH_2-OH	–	57° C	dispergierbar
Triester der o-Phosphorsäure mit Tetraäthylenglykolmonozetyläther O-$(CH_2$-CH_2-O$)_4$-$C_{16}H_{33}$ O=P-O-$(CH_2$-CH_2-O$)_4$-$C_{16}H_{33}$ O-$(CH_2$-CH_2-O$)_4$-$C_{16}H_{33}$	Hostaphat KW 340 N	42° C	unlöslich
Sorbitantristearat 	Span 65	53° C	dispergierbar
Saccharosemonostearat 	–	Zersetzung	löslich

Chemische Verbindung	Warenzeichen[+)]	Fp.	Verhalten in Wasser
Anionaktive Tenside			
Natrium-cetylstearylsulfat $CH_3\text{-}(CH_2)_n\text{-}O\text{-}SO_3Na$ n = 15 u. 17	Lanette E	65° C	dispergierbar
Natriumlaurylsulfat $CH_3\text{-}(CH_2)_{11}\text{-}O\text{-}SO_3Na$	Texapon K 12	Zersetzung	löslich
Dioctylsulfosuccinat-Natrium $NaSO_3\text{-}CH(CH_2\text{-}CO\text{-}OC_8H_{17})\text{-}CO\text{-}OC_8H_{17}$	Aerosol OT	Zersetzung	löslich
Kationaktive Tenside			
Benzalkoniumchlorid $H_5C_6\text{-}CH_2\text{-}N^+(CH_3)_2\text{-}C_nH_{2n+1}\ Cl^-$ n = 8-18	–	Zersetzung	löslich
Amphotensid			
Fettsäureamido-alkylbetain $C_{11\text{-}17}H_{23\text{-}35}CONH\text{-}(CH_2)_3\text{-}N^+(CH_3)_2\text{-}CH_2COO^-$	Tego-Betain L 7 sprühgetr.	Zersetzung	löslich
Tensidanaloge Substanzen			
Polyäthylenglykol 6 000 $CH_2\text{-}CH_2\text{-}(OCH_2\text{-}CH_2)_n\text{-}OH$ $n \sim 169$	–	136° C	löslich
Polyäthylenglykol 20 000 $CH_2\text{-}CH_2\text{-}(OCH_2\text{-}CH_2)_n\text{-}OH$ $n \sim 454$	–	133° C	löslich

[+)] Bei den Substanzen mit angegebenen Warenzeichen werden die Handelsprodukte verwendet.

verwendet. Die Dehnungsmeßstreifen bestehen aus Kunststoffstreifen, die einen empfindlichen, mäanderförmig gebogenen Widerstandsdraht bestimmter Länge enthalten. Dieser Draht aus Konstantan, einer Kupfer-Nickel-Legierung, reagiert auf Dehnungen oder Stauchungen, wie sie beim Preßvorgang an vielen Maschinenteilen auftreten, mit einer Widerstandsänderung, die mit Hilfe eines Schreibers aufgezeichnet werden kann. Die Ausstoßkraft kann sowohl mit Dehnungsmeßstreifen am Unterstempel als auch am Auswerfergestänge einer Exzentertablettenpresse gemessen werden.

1.2.1.2. Beeinflussung der Ausstoßkraft

1.2.1.2.1. Durch die Tablettenrezeptur

In erster Linie beeinflussen Art und Menge der eingesetzten Wirk- und Hilfsstoffe die Höhe der Gleitreibung zwischen Tablette und Matrizenwand. Verschiedene Kristallgrößen, -härten und -modifikationen sowie unterschiedliche Granulatgrößen können zu differenten Reibungserscheinungen der Tablettenmasse in der Matrize führen.

Der Grund der auftretenden Reibung liegt darin, daß sich die Tablette unmittelbar nach der Kompression um etwa ein bis drei Hundertstelmillimeter ausdehnt (21). Sobald sich der Oberstempel nach der Komprimierung aufwärts bewegt, kann sich die Tablette nur nach oben ausdehnen. Die Expansion nach unten ist durch den Unterstempel nicht möglich. Der Ausdehnung zur Seite wird durch die Matrizenwand ein Widerstand entgegengesetzt. Hier kommt es zu einer Adhäsion zwischen Tablette und Matrizenwand unter Ausbildung von Haftpunkten der beiden Oberflächen (22).

Der Schmiereffekt der Metallseifen beruht auf einer Filmbildung zwischen den aufeinander schleifenden Oberflächen. Dadurch können die Verknüpfungsstellen bzw. Haftpunkte nur schwach ausgebildet werden. Der schmierwirksame Film entsteht unter der Druckein-

wirkung bei der Tablettenkompression durch kaltes Fließen der Metallseifen. Liegen freie Karboxylgruppen in einer Schmiermittelsubstanz vor, so entsteht der schmierwirksame Metallseifenfilm auf der Tablettenoberfläche durch Salzbildung der Fettsäure mit der Oxidschicht des Metalls der Matrizenwand (23).

Die Wirksamkeit des laminaren Schmiermittels Talkum schreibt man seiner kristallinen Schichtgitterstruktur zu. Train und Hersey (24) führten aus, daß es über ein Gleiten der laminaren Kristallschichten zu einer Orientierung in einem bestimmten Winkel und dann zu einer Art Rollenlagerwirkung des Talkums kommt.

Die Oberfläche und die damit verbundene Korngröße und deren Verteilung in der Preßmasse bestimmen in zweiter Linie die Höhe der Gleitreibung. Diese Größen sind für viele physikalische Eigenschaften der Tablettenmasse verantwortlich. Strickland et al. (25) untersuchten zum Beispiel den Einfluß der von der Oberfläche abhängigen Porenverteilung eines Granulates auf die Kompression. Je höher die Porosität eines Granulates ist, desto größer muß die Fülltiefe an der Tablettenmaschine eingestellt werden. Der Unterstempel muß zum Ausstoßen der Tabletten einen weiteren Weg zurücklegen. Daher vergrößert sich die Reibungsfläche zwischen Tablettensteg und Matrizenwand, und es muß eine höhere Ausstoßkraft aufgewendet werden.

Die Kornverteilung ist mitverantwortlich für die Fließfähigkeit der Preßmasse. Aufgrund zu großer interpartikularer Reibung schlecht fließender Pulvergemische oder Granulate füllt sich die Matrize ungleichmäßig. Auf diesem Wege kann sich die Höhe der Ausstoßkraft verändern.

Die unterschiedlichen Kornverteilungen der Preßmassen sind rezepturbedingt: Ein Granulat hat in der Regel eine andere Verteilung als ein Pulvergemisch, und Granulate unterschiedlicher Herstellung können andere

Kornverteilungen haben. Bei einem Granulat überträgt das Wasser mit Hilfe des Bindemittels während des Feuchtgranulierens Bindekräfte zwischen den Körnern (26). Wird unvollständig getrocknet, so befinden sich zwischen den einzelnen Granulen noch Flüssigkeitsbrücken, die eine Anziehungs- und Haftkraft unter den Partikeln erzeugen und sie agglomerieren lassen. Damit ändert sich die Kornverteilung des Granulates.

Die Abhängigkeit der Ausstoßkraft vom Feuchtigkeitsgehalt eines Granulates zeigen die Ergebnisse von entsprechenden Untersuchungen (Abb. 1).

1.2.1.2.2. Beeinflussung der Ausstoßkraft durch den Tablettiervorgang

Nelson et al. (27) stellten fest, daß sich bei Veränderung des Preßdrucks die Wirksamkeit von Schmiermitteln ändert. Diese Abhängigkeit wird in den vorliegenden Untersuchungen bestätigt.

Auch unterschiedliche Preßgeschwindigkeiten beeinflussen die Ausstoßkraft, wie die in Abb. 2 dargestellten Untersuchungsergebnisse beweisen.

1.2.2. Härte und Zerfallszeit als Parameter für die physikalischen Eigenschaften der Tabletten

Die Härte oder Druckfestigkeit einer Tablette ist ihr Widerstand gegen eine in Kilogramm gemessene diametrisch wirkende Kraft und damit ein Maß für die mechanische Festigkeit.

Die Zerfallszeit ist der Zeitraum, in dem die Disaggregierung eines Preßlings in kleine, vom Siebeinsatz abhängige, einzelne Partikel in einer Prüfflüssigkeit bei einer bestimmten Temperatur beendet ist.

Zwischen Zerfallszeit und mechanischer Festigkeit bestehen enge Beziehungen. Mit steigender Härte wird

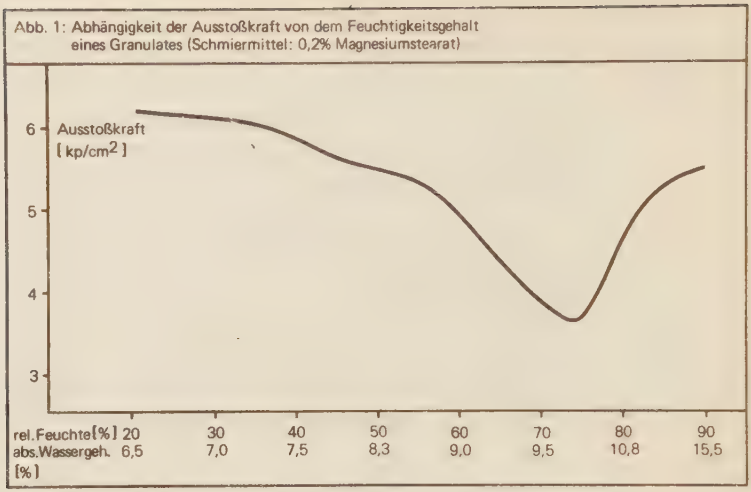


Abb. 1: Abhängigkeit der Ausstoßkraft von dem Feuchtigkeitsgehalt eines Granulates (Schmiermittel: 0,2% Magnesiumstearat)
Ausstoßkraft [kp/cm2]
6
5
4
3
rel. Feuchte [%] 20 30 40 50 60 70 80 90
abs. Wassergeh. [%] 6,5 7,0 7,5 8,3 9,0 9,5 10,8 15,5

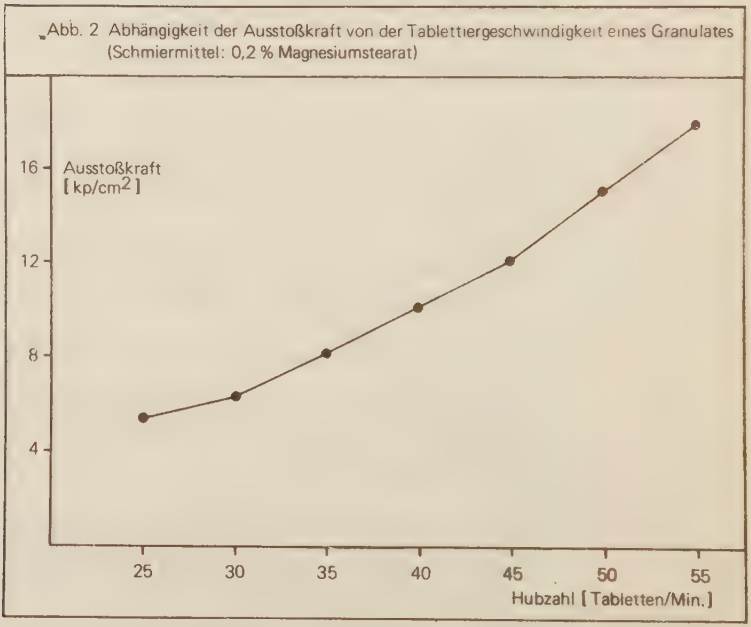


Abb. 2 Abhängigkeit der Ausstoßkraft von der Tablettiergeschwindigkeit eines Granulates (Schmiermittel: 0,2 % Magnesiumstearat)
Ausstoßkraft [kp/cm2]
16
12
8
4
25 30 35 40 45 50 55
Hubzahl [Tabletten/Min.]

auch die Zerfallszeit größer. Harte Tabletten, bedingt durch große Kohäsionskräfte zwischen den Partikeln (28) und hohen Preßdruck, sind weniger porös als Tabletten geringerer Härte. Damit hat die Flüssigkeit, in der die Tablette zerfallen soll, eine kleinere Angriffsfläche.

Wie die Ausstoßkraft lassen sich auch Härte und Zerfallszeit durch die Tablettenrezeptur und den Tablettiervorgang beeinflussen. Diese Zusammenhänge sind in der Literatur beschrieben (29-31) und werden auch in der vorliegenden Arbeit behandelt.

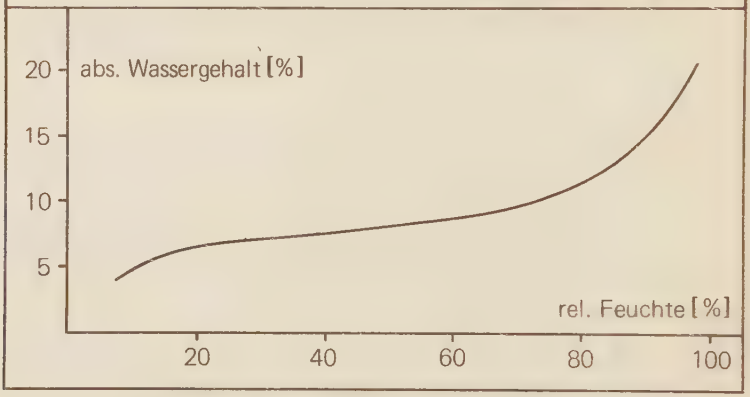
1.2.3. Zur Herstellung und Normierung des für die Untersuchungen benötigten Granulates

Um die untersuchten Schmiermittel hinsichtlich ihrer Wirkung auf Ausstoßkraft, Härte und Zerfallszeit von Tabletten beurteilen zu können, muß der Einfluß der Tablettenrezeptur und des Tablettiervorganges nivelliert werden. Deshalb wird ein Granulat mit normierten physikalischen Eigenschaften hergestellt und der Preßvorgang hinsichtlich Druck und Tablettiergeschwindigkeit in den gewünschten Bereichen konstant gehalten.

1.2.3.1. Herstellung eines Klebstoff-Preßgranulates

Für die vorliegenden Untersuchungen wird ein Klebstoff-Preßgranulat hergestellt. Diese Nomenklatur stammt von Münzel et al. (32), die die Granulate nach der Art ihrer Herstellung einteilen. Das verwendete Klebstoff-Preßgranulat, bei dem die Aggregierung durch Befeuchten mit Klebstofflösung und die Dispergierung durch Pressen durch ein Sieb erfolgen, enthält Granulen, die der isodiametrischen Form nahe kommen (2).

Abb. 3:
Das Verhältnis von absolutem Wassergehalt und relativer Feuchte des Standardgranulates beim Trocknungsvorgang



1.2.3.2. Normierung des Granulates

1.2.3.2.1. Feuchtigkeitsgehalt

Zur Entfernung des zum Granulieren benötigten Wassers wird in einem belüfteten Trockenschrank bei 35-40° C bis zu einer relativen Feuchte von 55% getrocknet, was einem absoluten Wassergehalt von 8,7% entspricht.

Abb. 3 zeigt die Relationen zwischen relativer Feuchte und absolutem Wassergehalt des Standardgranulates während eines Trocknungsprozesses bis zu einer relativen Feuchte von 20%.

1.2.3.2.2. Siebanalyse

Die Kornverteilung ist für jedes Haufwerk von Feststoffen die wichtigste Charakterisierung. Von ihr sind andere physikalische Eigenschaften, wie Oberfläche, Schüttdichte und Fließfähigkeit, abhängig. Nelson (33) beispielsweise beschrieb die Reibung der Granulen untereinander als eine Funktion der durchschnittlichen Teilchengröße und kam zu dem Ergebnis, daß die Reibung zwischen den Einzelpartikeln mit abnehmender Teilchengröße steigt. Patat und Schmid (34) stellten ebenfalls fest, daß mit feiner werdendem Korn die Haftung von Schüttgütern zunimmt. Neben der Reibungskraft, der Coulombschen Reibung, ist zusätzlich die sogenannte Haftkraft für Schüttgüter mit Korngrößen unter 500 μm eine charakteristische Kenngröße.

Bei der Siebanalyse wird das Granulat in Kornklassen aufgeteilt und die Masse der Körner in den einzelnen Klassen ermittelt. Die Prüfsiebung wird durchgeführt nach der DIN-Vorschrift 53 477. Die auf den Prüfsieben und auf dem Bodenteller verbliebenen Anteile werden als Siebrückstände in Gewichts-Prozent, bezogen auf die Einwaage, berechnet. Die DIN-Vorschrift kennzeichnet die Kornverteilung also durch die Rückstandssummenverteilung. Eine andere Charakterisierung ist die der Häufigkeitsverteilung (35). Die Rückstandssummenverteilung R gibt an, wieviel Massen-

Prozent der Kornverteilung größer sind als eine auf der Abszisse angegebene Korngröße d. Für die Rückstandssummenverteilung von Granulaten lassen sich zwei Verteilungsfunktionen aufstellen:

1. Die logarithmische Normalverteilung

Eine derartige Kornverteilung entsteht nach Stange (36), wenn jedes Korn eines gleichförmigen Ausgangsgutes zufällig in zwei beliebig große Teile gespalten wird und sich dieser Vorgang n-mal wiederholt. Mahlgüter folgen häufig dieser Verteilung.

Die Rückstandssummen des für die Untersuchungen hergestellten Standardgranulates ergeben im Wahrscheinlichkeitsnetz mit logarithmischer Teilung eine annähernde Gerade. Der Rückstandswert R = 50% macht Aussagen über die Halbwertskorngröße, die bei dem Standardgranulat einen Mittelwert von 350 μm $\pm$ 5% bei 10 Messungen ergibt. Der 68%-Wert der Kornverteilung, der ein Maß für die Steigung der Geraden ist und die Werte zwischen -1σ = 15,9% und $+1\sigma$ = 84,1% beinhaltet, liegt bei dem Standardgranulat zwischen 160 μm $\pm$ 8% und 780 μm $\pm$ 3%.

2. Die Rosin-Rammler-Sperling-Verteilung

Mit einer von Rosin, Rammler und Sperling (37,38) angegebenen Gleichung lassen sich Kornverteilungen nach der Feinzerkleinerung und nach der Granulierung mit guter Näherung beschreiben. Die Rückstandssummenverteilung lautet

$$R = 100 \cdot e^{-(d/d')^n}$$

Der mittlere Teilchendurchmesser d' und der Gleichmäßigkeitskoeffizient n sind Körnungsparameter nach Rosin, Rammler und Sperling, die nach der DIN-Vorschrift 4190 genormt sind. Wird eine Kornverteilung durch die RRS-Funktion genügend genau angenähert, dann ergibt die Rückstandssummenverteilung in einem Koordinatensystem eine Gerade, falls die Ordinate doppelt und die Abszisse einfach logarithmisch geteilt ist.

Dieses Diagramm wird als doppeltlogarithmisches Körnungsnetz oder RRS-Diagramm bezeichnet und ist nach derselben DIN-Vorschrift genormt. Der mittlere Teilchendurchmesser wird hier durch den Rückstandssummenwert R = 36,82% festgelegt.

Das Standardgranulat ergibt in dem RRS-Diagramm eine annähernde Gerade mit den Werten

$$d' = 460\mu\ m \pm 4\% \quad n = 1{,}68 \pm 10\%$$

bei 10 Messungen.

Die geometrische Oberfläche einer RRS-Verteilung kann aus einer von Rammler (39) angegebenen Gleichung berechnet werden. Lehmann und Haese (40) zeigten jedoch, daß sich die nach dieser Gleichung berechneten Oberflächen von denen nach der Permeabilitätsmethode berechneten (s. S. 27) oft um ein Vielfaches unterscheiden. Deshalb wird auf die rechnerische Ermittlung der Oberfläche verzichtet.

1.2.3.2.3. Dichtemessungen

Bei pulverförmigen und porösen Stoffen unterscheidet man Reindichte und scheinbare Dichte.

Die Reindichte errechnet sich, wie das spezifische Gewicht fester Körper, aus Wägung und Volumenmessung. Die Volumenbestimmung berücksichtigt nicht die offenen Poren des Granulates, da in die Messung der Reindichte das echte Volumen der Substanz eingeht.

Das Standardgranulat hat eine Reindichte von

$$1{,}49\ g/ml \pm 3\%$$

bei 10 Messungen (Beckman-Pyknometer, s. S. 94).

Bei der Bestimmung der scheinbaren Dichte errechnet sich das in die Gleichung eingehende Volumen aus der Summe der geometrischen Abmessungen der einzelnen Partikel inklusive des Volumens, das von offenen

Poren gebildet wird. Die Messung erfolgt mit einem Quecksilber-Pyknometer, wie es Strickland et al. (25) erstmalig beschrieben, und beruht darauf, daß Quecksilber bei bestimmtem Druck in Poren eines bestimmten Durchmessers eindringt. Der mit dem Druck korrespondierende Durchmesser oder Radius läßt sich aus der Washburn-Gleichung (41) berechnen:

$$\pi r^2 \cdot p = -2\pi r \gamma \cdot \cos\vartheta \qquad [1]$$

$$r = \frac{-2\gamma \cdot \cos\vartheta}{p} \qquad [2]$$

r = Porenradius
p = Druck
γ = Oberflächenspannung des Hg
$(4{,}9 \cdot 10^{-4}$ kp/cm)
ϑ = Benetzungswinkel des Hg
(140^{o})

Für Atmosphärendruck (p = 1 kp/cm^2) gilt somit:

$$r = \frac{-2 \cdot 4{,}9 \cdot 10^{-4} \cdot (-0{,}766)}{1} \text{ cm} \qquad [3]$$

$$= 7{,}49\ \mu\text{m}$$

Dies bedeutet, daß bei Atmosphärendruck alle offenen Poren mit einem Radius über 7,5 μm oder einem Durchmesser über 15 μm gefüllt werden.

10 Messungen des Standardgranulates ergeben eine scheinbare Dichte von

$$1{,}44 \text{ g/ml} \pm 2\%.$$

1.2.3.2.4. Berechnung der Porosität

Die Porosität eines Granulates wird in Prozent des Granulat-Gesamtvolumens, das von den Poren eingenommen wird, ausgedrückt:

$$P = \left(1 - \frac{\text{scheinbare Dichte des Granulates}}{\text{Reindichte des Granulates}}\right) \cdot 100 \qquad [4]$$

Das Standardgranulat hat eine Porosität von 3,3%.

1.2.3.2.5. Bestimmung der Oberflächen

Die Oberfläche eines porösen Körpers setzt sich zusammen aus äußerer und innerer Oberfläche. Die äußere ergibt sich aus den geometrischen Abmessungen, während die innere durch die nach außen offenen Porenkanäle gebildet wird. Die Bestimmung der äußeren - spezifischen - Oberfläche erfolgt durch Permeabilitätsmessungen, die Bestimmung der Gesamtoberfläche - innere plus äußere Oberfläche - durch Gasadsorptionsmessungen.

Nach dem Meßprinzip der Permeabilität wird durch eine Substanzpackung definierter Porosität Luft oder ein inertes Gas gesaugt oder gepreßt. Entsprechend der Feinheit der Teilchen wird dem durchströmenden Gas ein mehr oder weniger großer Reibungswiderstand entgegengesetzt, so daß vor und nach der Probe ein unterschiedlicher Druck resultiert.

Die Beziehungen zwischen Permeabilität, Porosität und Oberfläche wurden von Kozeny (42) bzw. Lea und Nurse (43) aufgeklärt.

Nach dem Prinzip von Lea und Nurse arbeitet die in Abb. 4 dargestellte Apparatur. Durch die Granulatpackung wird Stickstoff gepreßt, dessen Fließgeschwindigkeit mit dem Seifenfilmmeter gemessen wird. Der an der Probe auftretende Druckabfall Δp wird am Manometer abgelesen.

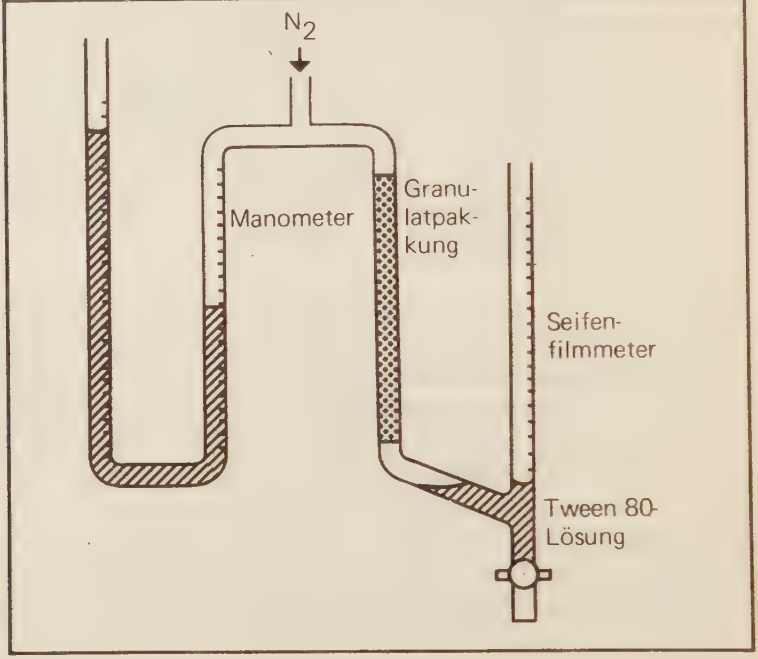
Die spezifische Oberfläche des Granulates errechnet sich aus folgenden Formeln:

$$O_S = 14 \cdot \frac{P}{1-P} \sqrt{\frac{P}{\eta} \cdot \frac{A}{L} \cdot \Delta p \cdot v} \qquad [5]$$

$$P = 1 - \frac{G}{\varrho \cdot A \cdot L} \qquad [6]$$

O_S = spezifische Oberfläche
P = Porosität
η = Luftviskosität
A = Querschnitt der Packung in cm^2

Abb. 4: Apparatur zur Bestimmung der spezifischen Oberfläche von Granulaten nach der Permeabilitätsmethode



L = Länge der Packung in cm
Δp = treibende Druckdifferenz
v = Fließgeschwindigkeit des Strömungsmediums
G = Einwaage
ϱ = scheinbare Dichte des Granulates

Der Zahlenwert 14 ergibt sich aus der von Kozeny (42) berechneten Konstanten. Spätere Untersuchungen (44,45) ergaben, daß die Kozeny-Konstante nur gültig ist bei engem Kornspektrum und kugelförmigen Teilchen der Probe. Diese Voraussetzungen treffen für das untersuchte Granulat annähernd zu.

Aus 10 Messungen wird eine spezifische Oberfläche von

$$210\ cm^2/g \pm 2\%$$

berechnet. Die Porosität bei der Messung beträgt 44%.

Bei der Oberflächenbestimmung nach der Gasadsorptionsmethode wird das Volumen eines Gases gemessen, das bei einer Temperatur von -195° C an der Oberfläche einer Probe adsorbiert wird. Die Menge des adsorbierten Gases ist von der Gesamtoberfläche der Probe abhängig.

Brunauer, Emmet und Teller (46) bestimmten die vom Feststoff adsorbierte Gasmenge v als Funktion des Druckes p im Bereich der monomolekularen Adsorption. Dieser liegt zwischen den beiden Relativdrucken

$$0{,}05 \leq p/p_o \leq 0{,}25$$

p_o ist der Sättigungsdampfdruck des Gases. Aus einer von ihnen aufgestellten Gleichung, der sog. BET-Gleichung,

$$\frac{p/p_o}{v(1-p/p_o)} = \frac{1}{v_m \cdot C} + \frac{C-1}{v_m \cdot C}\, p/p_o \qquad [7]$$

berechneten sie die Gasmenge v_m, die nötig ist für den Aufbau einer monomolekularen Schicht auf der Feststoffoberfläche. C ist eine Stoffkonstante.

Die Berechnung kann aus drei verschiedenen Relativdrucken erfolgen (Dreipunktmethode).

Haul und Dümbgen (47) beschrieben ein vereinfachtes Verfahren. Da im allgemeinen $C \gg 1$ und $1/C \ll p/p_o$ ist, wird Gleichung [7] zu

$$v_m = v(1-p/p_o) \qquad [8]$$

Dadurch läßt sich aus der Messung der adsorbierten Gasmenge v bei einem einzigen Druck p die Monoschichtmenge v_m berechnen (Einpunktmethode). Aus dem Platzbedarf f einer Gasmolekel ergibt sich die gesuchte Gesamtoberfläche O_g :

$$O_g = L \cdot f \cdot v_m / v_o \qquad [9]$$

L = Losschmidtsche Zahl
v_o = Molvolumen des Gases

Nach der Einpunktmethode arbeitet das Areameter der Firma Ströhlein (s. S. 96), mit dem die Gesamtoberfläche des Standardgranulates bestimmt wird. Aus 6 Messungen ergibt sich eine Gesamtoberfläche von

$$2000 \text{ cm}^2/\text{g} \pm 3\%.$$

Die Gesamtoberfläche des Granulates ist fast zehnmal so groß wie die spezifische Oberfläche. Das ist darauf zurückzuführen, daß durch die Gasadsorptionsmethode die Oberfläche der Partikel inklusive Einschlüsse erfaßt wird, während mit der Permeabilitätsmethode nur die Oberfläche bestimmt wird, die der durch die Packung strömenden Luft einen Widerstand entgegensetzt. Bei jeder Oberflächenbestimmung muß daher die verwendete Methode angegeben werden.

1.2.3.2.6. Ermittlung des Schüttgewichtes

Das Schüttgewicht gibt an, wieviel 100 ml eines locker eingefüllten Gutes wiegen (DIN-Vorschrift 53 468)

Das aus 10 Messungen ermittelte Schüttgewicht des Granulates beträgt

60,45 g ± 0,5%

und die Schüttdichte 0,605 g/ml.

1.2.3.2.7. Ermittlung des Stampfvolumens

Das Stampfvolumen ist das Volumen, welches 100,0 g Gut nach Stampfen im Stampfvolumeter unter festgelegten Bedingungen (DIN-Vorschrift 53 194) einnimmt.

Aus 10 Messungen ergibt sich ein Stampfvolumen des Granulates von

142 ml ± 0,5%

und eine Stampfdichte von 0,704 g/ml.

1.2.4. Herstellung der Tablettenrezepturen

Dem Standardgranulat werden als Sprengmittel 6% Maisstärke und 1% Schmiermittel (s. S. 97) zugesetzt. Zu Vergleichszwecken wird eine Tablettenrezeptur mit 1% Magnesiumstearat hergestellt.

1.2.5. Ergebnisse der durchgeführten Untersuchungen

Tab. 2 enthält die Mittelwerte mit den relativen Standardabweichungen für Ausstoßkraft, Härte und Zerfallszeit der hergestellten Tabletten bei drei Preßdrucken. Zur Anzahl der Messungen, Berechnung der Mittelwerte und der relativen Standardabweichungen s. S. 98.

Die Wirkung eines Schmiermittels wird beurteilt nach der Höhe der Reibung zwischen Tablettensteg und Matrizenwand. Diese Reibung wird hier als Ausstoßkraft gemessen.

Maly (48) schlug zur Bewertung des Schmiereffektes

Tab. 2: Die Wirkung der untersuchten Substanzen auf Ausstoßkraft, Härte und Zerfallszeit von Tabletten

Schmiermittel (Konzentration 1%)	Ausstoßkraft (kp/cm^2)			Härte (kg)			Zerfallszeit (min)		
Preßdruck (kp/cm^2)	1000 ±8%	2000 ±5%	3000 ±4%	1000 ±8%	2000 ±5%	3000 ±4%	1000 ±8%	2000 ±5%	3000 ±4%
Magnesiumstearat	2,9 ±12%	4,3 ±8%	5,6 ±6%	0,8 ±16%	1,7 ±9%	2,7 ±4%	2,00 ±12%	2,40 ±11%	2,90 ±11%
Myrj 52+)	5,9 ±12%	7,4 ±4%	8,5 ±5%	1,1 ±13%	2,8 ±6%	4,3 ±4%	1,60 ±6%	1,95 ±5%	2,04 ±2%
Myrj 53+)	4,5 ±8%	9,2 ±4%	11,2 ±8%	0,8 ±9%	2,5 ±7%	4,1 ±6%	1,67 ±8%	1,75 ±5%	2,00 ±4%
Brij 35+)	6,4 ±5%	10,0 ±2%	10,8 ±2%	0,7 ±9%	1,6 ±8%	2,5 ±10%	1,50 ±7%	1,75 ±5%	1,95 ±5%
Cremophor A fest+)	3,7 ±10%	5,6 ±3%	8,4 ±5%	0,7 ±20%	1,7 ±9%	2,7 ±10%	3,67 ±4%	4,70 ±4%	5,80 ±7%
Cremophor 0+)	6,4 ±8%	10,8 ±2%	13,0 ±5%	0,6 ±18%	2,4 ±8%	4,0 ±7%	1,17 ±6%	1,47 ±8%	1,82 ±5%
Eumulgin B 2+)	6,4 ±4%	9,8 ±4%	9,5 ±8%	0,7 ±10%	2,0 ±10%	2,8 ±5%	1,60 ±2%	1,79 ±6%	1,89 ±9%
Hostaphat KW 340 N+)	3,0 ±5%	5,0 ±8%	4,7 ±3%	0,7 ±9%	2,1 ±9%	2,5 ±8%	4,88 ±7%	6,42 ±2%	8,25 ±2%
Dehymuls E+)	3,7 ±10%	6,5 ±9%	6,0 ±7%	0,7 ±10%	1,4 ±13%	2,2 ±10%	1,65 ±4%	2,19 ±8%	2,76 ±7%
Tegin 515+)	3,5 ±8%	5,9 ±4%	6,6 ±4%	0,8 ±9%	2,0 ±6%	3,1 ±9%	1,89 ±3%	2,40 ±5%	2,61 ±5%
Span 65+)	3,7 ±11%	6,9 ±6%	7,5 ±5%	0,7 ±10%	2,5 ±9%	3,6 ±5%	2,23 ±2%	2,55 ±2%	3,00 ±6%
Sacharosemonostearat	5,8 ±6%	8,8 ±4%	9,0 ±4%	1,8 ±9%	4,7 ±8%	6,6 ±7%	2,25 ±8%	3,67 ±4%	4,00 ±3%
Lanette E+)	5,4 ±2%	6,9 ±6%	6,9 ±5%	1,2 ±10%	3,1 ±6%	4,7 ±6%	3,08 ±8%	3,33 ±4%	3,71 ±6%
Texapon K 12+)	13,2 ±6%	21,3 ±3%	21,8 ±2%	2,1 ±6%	3,9 ±3%	5,6 ±5%	1,50 ±4%	1,83 ±4%	2,25 ±4%
Polyäthylenglykol 6 000	10,4 ±12%	14,8 ±5%	15,1 ±1%	2,0 ±13%	5,1 ±10%	8,0 ±8%	1,60 ±5%	1,90 ±7%	2,76 ±6%
Polyäthylenglykol 20 000	10,0 ±8%	15,9 ±8%	16,5 ±2%	2,0 ±12%	5,4 ±8%	8,7 ±6%	2,20 ±8%	2,47 ±7%	3,07 ±3%

+) Chemische Bezeichnung der Substanzen s. Tab. 1

verschiedener Stoffe einen sogenannten Schmierfähigkeitsfaktor $M_{(i)}$ vor:

$$M_{(i)} = (1 - \frac{T_2}{T_1}) \cdot 100$$

T_1 = Mittlere Ausstoßkraft von Tabletten ohne Schmiermittel

T_2 = Mittlere Ausstoßkraft von Tabletten mit Schmiermittel

Auch Lewis (16) verwendete zur Bewertung seiner Untersuchungsergebnisse diesen Faktor. Maly bestimmte die Höhe der Tablettenreibung auf mechanischem Wege, Lewis mit Hilfe von Dehnungsmeßstreifen am Unterstempel einer Exzentertablettenpresse. In beiden Fällen wurde zum Pressen der Tabletten die Matrize von Hand gefüllt und der Mittelwert für die Ausstoßkraft aus fünf Messungen bestimmt. In den vorliegenden Untersuchungen werden bei laufender Tablettenpresse je 200 Tabletten bei drei Drucken gepreßt, um den Schmiereffekt der eingesetzten Stoffe über einen längeren Zeitraum beobachten zu können. 60 elektronisch gemessene Werte ergeben den Mittelwert für die Ausstoßkraft (s. S. 98). Zur Berechnung des Schmierfähigkeitsfaktors $M_{(i)}$ müßten je 200 Tabletten bei drei Preßdrucken ohne Schmiermittel gepreßt werden. Dies ist technisch nicht möglich. Daher wird der Schmiereffekt der tensid- und polyäthylenglykolhaltigen Rezepturen nach den Werten der Rezeptur mit Magnesiumstearat beurteilt, das eine hohe Schmierwirkung hat.

Aus dem Quotienten

$$\frac{\text{Ausstoßkraft Magnesiumstearat}}{\text{Ausstoßkraft Untersuchungssubstanz}} \cdot 100$$

ergeben sich Faktoren, die kleiner als 100 sind, wenn der Schmiereffekt des Tensids oder Polyäthylenglykols schlechter ist als der des Magnesiumstearats, und größer als 100, wenn die entsprechende Substanz ein besseres Schmiermittel ist als Magnesiumstearat.

Tab. 3 enthält die untersuchten Verbindungen, nach der Höhe ihres Schmiereffekts geordnet.

Tab. 3
Der Schmiereffekt der untersuchten Substanzen, bezogen auf Magnesiumstearat = 100

Schmiermittel	Preßdruck (kp/cm^2)	1000	2000	3000
Hostaphat KW 340 N +)		96,6	86,0	119,0
Tegin 515+)		82,9	73,0	84,8
Dehymuls E+)		78,3	66,1	93,2
Cremophor A fest+)		78,3	76,8	66,8
Span 65+)		78,3	62,3	74,6
Lanette E+)		53,5	62,3	81,2
Myrj 52+)		49,1	58,2	65,8
Myrj 53+)		64,4	46,8	50,0
Saccharosemonostearat		50,0	48,9	62,2
Eumulgin B 2+)		45,3	43,9	58,9
Brij 35+)		45,3	43,0	51,8
Cremophor O+)		45,3	39,8	43,1
Polyäthylenglykol 6 000		27,8	29,1	37,1
Polyäthylenglykol 20 000		29,0	27,1	34,0
Texapon K 12+)		21,9	20,2	25,7

+) Chemische Bezeichnung der Substanzen s. Tab. 1

Um die Parameter Härte und Zerfallszeit in die Bewertung der Schmiermittel einzuschließen, wird eine kombinierte Vergleichsgröße benutzt. Sie ergibt sich aus dem Quotienten

$$\frac{\text{Härte}}{\text{Ausstoßkraft} \cdot \text{Zerfallszeit}}$$

Mit höherem Zahlenwert dieses Quotienten optimiert sich die Rezeptur: Eine größere Härte der Tabletten erhöht den Quotienten ebenso wie eine kleinere Ausstoßkraft und eine kürzere Zerfallszeit.

Die in Tab. 2 ermittelten Werte für die Tensid- und Polyäthylenglykol-Rezepturen werden auf die Werte der Magnesiumstearat-Rezeptur bezogen:

$$\frac{\text{Härte}}{\text{Ausstoßkraft}\cdot\text{Zerfallszeit}}\left(\begin{matrix}\text{Untersuchungs-}\\ \text{substanz}\end{matrix}\right) \Big/ \frac{\text{Härte}}{\text{Ausstoßkraft}\cdot\text{Zerfallszeit}}\left(\begin{matrix}\text{Magnesium-}\\ \text{stearat}\end{matrix}\right)\cdot 100$$

Bei einem Faktor >100 ist die Gesamtwirkung des untersuchten Schmiermittels auf Ausstoßkraft, Härte und Zerfallszeit der Tabletten besser als die des Magnesiumstearates, bei einem Faktor <100 ist sie schlechter.

In Tab. 4 sind die Schmiermittel nach der Höhe ihrer Gesamtwirkung geordnet.

Tab. 4

Die Wirkung der untersuchten Substanzen auf Ausstoßkraft, Härte und Zerfallszeit von Tabletten, bezogen auf Magnesiumstearat = 100

Schmiermittel	Preßdruck (kp/cm^2)	1000	2000	3000
Myrj 52 +)		84,6	117,6	149,4
Polyäthylenglykol 6 000		87,2	110,4	116,3
Saccharosemonostearat		100,0	88,2	110,5
Tegin 515+)		88,2	85,8	108,3
Myrj 53+)		77,4	94,2	110,2
Polyäthylenglykol 20 000		65,8	83,5	103,4
Cremophor O+)		58,3	91,5	101,8
Lanette E+)		52,4	82,1	110,5
Span 65+)		61,6	86,0	96,4
Dehymuls E+)		83,3	59,8	80,2
Eumulgin B 2+)		49,5	69,2	94,2
Texapon K 12+)		76,8	60,6	68,8
Brij 35+)		52,9	55,4	71,6
Hostaphat KW 340 N+)		34,7	39,6	38,9
Cremophor A fest+)		37,4	39,2	33,5

+) Chemische Bezeichnung der Substanzen s. Tab. 1

1.2.6. Diskussion der Untersuchungsergebnisse

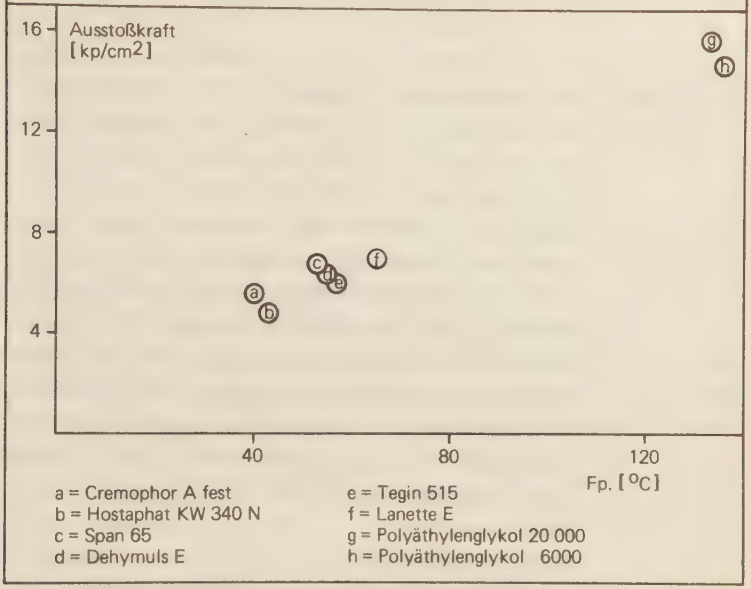
Hostaphat KW 340 N zeigt den besten Schmiereffekt, Texapon K 12 den schlechtesten. Bemerkenswert ist, daß gerade die mit Hostaphat KW 340 N gepreßten Tabletten die längsten Zerfallszeiten haben. Diese Tatsache ist einmal auf die Wasserunlöslichkeit des Tensids zurückzuführen . Zum anderen ließe sich ableiten, daß das Tensid unter der Einwirkung des Preßdrucks nicht nur an der Oberfläche der Tablette schmilzt, sondern auch im Innern des Preßlings. Diese geschmolzenen Tensidmoleküle in der Tablette bewirken eine Verzögerung des Zerfalls. Maisstärke wirkt nicht durch Quellung zerfallsfördernd, sondern durch Bildung von Kapillaren, die die Benetzung der Tablette ermöglichen (49). Die Kapillarbildung wird durch den geschmolzenen Tensidfilm verhindert.

Die mangelhafte Härte der Tabletten einiger Rezepturen resultiert aus der Tatsache, daß aufgrund des entstandenen Schmiermittelfilms der Zusammenhalt der Tablette auch bei höherem Preßdruck nicht groß genug ist. Die Komprimierung allein erklärt nicht die Bildung einer ausreichenden mechanischen Festigkeit (28). Folgende Erscheinungen bestimmen während der Kompaktierung den Zusammenhalt des Komprimates: Agglomeration, Aggregation, Verkeilung bzw. Verfilzung der Tablettenpartikel. Der vorhandene Tensidfilm verhindert teilweise diese Bindungen. Mitverantwortlich dafür sind die Schmelzpunkte der Schmiermittel (vgl. Härte der Polyäthylenglykol-Tabletten) und ihre Konzentration in der Tablettenrezeptur (vgl. S. 39f.).

Die veränderte Reihenfolge der Schmiermittel in Tab. 4 gegenüber Tab. 3 zeigt, daß die untersuchten Stoffe bei gutem Schmiereffekt häufig eine schlechte Wirkung auf Härte und Zerfallszeit der Tabletten haben und umgekehrt.

Die Abhängigkeit des Schmiereffekts von den Schmelzpunkten einiger Schmiermittel ergibt sich aus Abb. 5.

Abb. 5 Abhängigkeit des Schmiereffekts von den Schmelzpunkten einiger Substanzen



a = Cremophor A fest
b = Hostaphat KW 340 N
c = Span 65
d = Dehymuls E
e = Tegin 515
f = Lanette E
g = Polyäthylenglykol 20 000
h = Polyäthylenglykol 6000

Bei den tiefer schmelzenden Verbindungen ist dieser Zusammenhang weniger deutlich, da die Schmelzpunkte zu eng beieinander liegen. Aus Tab. 3 ist zu ersehen, daß die Schmierfaktoren der höher schmelzenden Substanzen - Lanette E, Polyäthylenglykol 6 000 und 20 000 - bei Erhöhung des Drucks, z. B. von 2000 auf 3000 kp/cm^2, wesentlich größer werden. Das ist eine Bestätigung der Theorie von Lewis (16), daß die Schmelzpunkte von Schmiermitteln für den Schmiereffekt mitverantwortlich sind: Bei relativ hochschmelzenden Verbindungen wird erst bei höheren Preßdrucken die Fließgrenze überschritten, und der schmierwirksame Film bildet sich erst oberhalb eines bestimmten Druckes aus. Lewis stellte auch beim Magnesiumstearat (Schmp. 186° C) eine Beziehung zwischen Schmiereffekt und Schmelzpunkt fest. Dieser Zusammenhang ergibt sich in den vorliegenden Untersuchungen nicht.

Mit Hilfe einer zweifachen Varianzanalyse (111) wird der Einfluß des Preßdrucks auf die Wirkung der Schmiermittel untersucht. Die statistische Auswertung ergibt, daß der Preßdruck auf alle Schmiermittel hinsichtlich ihrer Wirkung auf Ausstoßkraft, Härte und Zerfallszeit der Tabletten signifikant verschieden wirkt. Maly (17) kam bei einer Reihe von Substanzen zu ähnlichen Ergebnissen.

1.3. Zur Möglichkeit, die Wirkung der Schmiermittel zu verbessern

Bei gleichbleibender Tablettenrezeptur und normiertem Preßvorgang ist nur das verwendete Schmiermittel ausschlaggebend für seine Wirkung auf Ausstoßkraft, Härte und Zerfallszeit von Tabletten.

Durch Erniedrigung der Konzentration und Verarbeitung mit verschiedenen Trägersubstanzen zur Schaffung großer Oberflächen wird versucht, diese Wirkung der Schmiermittel zu verbessern. Die Möglichkeiten, die Wirkung zu optimieren, und ihre Ergebnisse werden am Beispiel von Hostaphat KW 340 N, der Substanz mit dem größten Schmiereffekt, diskutiert.

1.3.1. Maisstärke als Trägersubstanz

Da Hostaphat KW 340 N in einprozentiger Konzentration eine optimale Schmierwirkung zeigt, die Härten und Zerfallszeiten der gepreßten Tabletten aus erwähnten Gründen jedoch ungenügend sind, liegt es nahe, bei gleicher Trägersubstanz die Konzentration des Tensids zu erniedrigen. Das Verhältnis Tensid : Trägersubstanz ist 1 : 7. Die mit diesen Rezepturen erzielten Ergebnisse sind der Tab. 5 zu entnehmen.

Maisstärke hat, nach der Gasadsorptionsmethode gemessen, eine Gesamtoberfläche von 4900 cm^2/g. Die Ergebnisse in Tab. 5 zeigen, daß auch bei kleinen Tensidmengen noch eine gute Verteilung des Schmiermittels im Granulat gewährleistet ist, die Voraussetzung ist für eine ausreichende Schmierwirkung. Durch eine niedrige Tensidkonzentration wird vermieden, daß im Innern der Tablette ein zusammenhängender Tensidfilm entsteht, der Härte und Zerfallszeit der Tabletten negativ beeinflußt.

Ein genaues Bild über den Schmiereffekt und die Gesamtwirkung von Hostaphat KW 340 N bei den vier Konzentrationen ergibt erst der Vergleich mit dem

Tab. 5: Die Wirkung von Hostaphat KW 340 N in verschiedenen Konzentrationen auf Ausstoßkraft, Härte und Zerfallszeit von Tabletten

Trägersubstanz: Maisstärke									
Konzentration (%)	Ausstoßkraft (kp/cm^2)			Härte (kg)			Zerfallszeit (min)		
Preßdruck (kp/cm^2)	1000 ± 8%	2000 ± 5%	3000 ± 4%	1000 ± 8%	2000 ± 5%	3000 ± 4%	1000 ± 8%	2000 ± 5%	3000 ± 4%
1,0	3,0 ±5%	5,0 ±8%	4,7 ±3%	0,7 ±9%	2,1 ±9%	2,5 ±8%	4,88 ±7%	6,48 ±2%	8,25 ±2%
0,5	3,5 ±5%	5,8 ±5%	6,9 ±5%	0,8 ±9%	2,5 ±7%	3,4 ±7%	3,25 ±8%	4,75 ±7%	5,42 ±3%
0,25	6,0 ±4%	7,6 ±4%	8,4 ±5%	1,7 ±8%	3,6 ±5%	4,4 ±5%	2,17 ±10%	3,10 ±8%	3,75 ±8%
0,125	6,5 ±4%	9,3 ±3%	10,0 ±3%	1,6 ±9%	2,7 ±6%	4,6 ±5%	1,50 ±10%	2,00 ±10%	2,71 ±9%

Tab. 6: Die Wirkung von Magnesiumstearat in verschiedenen Konzentrationen auf Ausstoßkraft, Härte und Zerfallszeit von Tabletten

Konzentration (%)	Ausstoßkraft (kp/cm^2)			Härte (kg)			Zerfallszeit (min)		
Preßdruck (kp/cm^2)	1000 ±8%	2000 ±5%	3000 ±4%	1000 ±8%	2000 ±5%	3000 ±4%	1000 ±8%	2000 ±5%	3000 ±4%
1,0	2,9 ±12%	4,3 ±8%	5,6 ±6%	0,8 ±16%	1,7 ±9%	2,7 ±4%	2,00 ±12%	2,40 ±11%	2,90 ±11%
0,5	4,0 ±10%	5,0 ±8%	6,0 ±6%	2,0 ±12%	3,0 ±10%	4,6 ±4%	2,00 ±12%	2,40 ±10%	2,75 ±8%
0,25	4,0 ±10%	5,2 ±8%	6,0 ±7%	2,2 ±8%	3,8 ±5%	5,0 ±5%	1,75 ±11%	2,33 ±10%	2,67 ±9%
0,2	4,1 ±10%	5,4 ±8%	6,1 ±8%	2,5 ±8%	5,3 ±6%	6,5 ±4%	1,58 ±12%	2,30 ±10%	2,58 ±8%
0,125	6,4 ±8%	8,6 ±8%	10,2 ±6%	2,7 ±8%	5,4 ±4%	6,9 ± 4%	1,50 ±12%	2,10 ±8%	2,14 ±8%
0,1	12,4 ±7%	18,5 ±7%	25,9 ±5%	5,3 ±4%	7,6 ±3%	8,1 ±2%	1,33 ±12%	1,67 ±10%	2,00 ±8%
0,05	26,0 ±6%	–+)	–+)	6,0 ±3%	–+)	–+)	1,40 ±10%	–+)	–+)

+) Granulat nicht tablettierbar

Standard-Schmiermittel Magnesiumstearat. In Tab. 6 sind die Ergebnisse von Magnesiumstearat-Rezepturen verschiedener Konzentrationen wiedergegeben.

Bei Konzentrationen < 0,1% reicht die Schmierwirkung des Magnesiumstearats nicht mehr aus. Die Rezeptur mit 0,2% Magnesiumstearat ist optimal, da sie bei allen drei Drucken die höchsten Werte für den Quotienten

$$\frac{\text{Härte}}{\text{Ausstoßkraft} \cdot \text{Zerfallszeit}}$$

ergibt. Daher werden die Schmierwirkung der Hostaphat-Rezepturen sowie deren Gesamtwirkung auf Ausstoßkraft, Härte und Zerfallszeit der Tabletten nach den Werten dieser Rezeptur beurteilt. Aus dem Quotienten

$$\frac{\text{Ausstoßkraft Magnesiumstearat 0,2\%}}{\text{Ausstoßkraft Hostaphat KW 340 N}} \cdot 100$$

ergeben sich Faktoren zur Bewertung des Schmiereffekts (vgl. S.33). Der Quotient

$$\frac{\dfrac{\text{Härte}}{\text{Ausstoßkraft} \cdot \text{Zerfallszeit}}\ (\text{Hostaphat KW 340 N})}{\dfrac{\text{Härte}}{\text{Ausstoßkraft} \cdot \text{Zerfallszeit}}\ (\text{Magnesium-stearat 0,2\%})} \cdot 100$$

dient zur Beurteilung der Gesamtwirkung der verschiedenen Hostaphat-Rezepturen (vgl. S.34). Die entsprechenden Untersuchungsergebnisse sind in Tab. 7 und 8 zusammengestellt.

Tab. 7

Der Schmiereffekt von Hostaphat KW 340 N in 4 Konzentrationen, bezogen auf Magnesiumstearat 0,2% = 100

Konzentration (%)	Preßdruck (kp/cm^2)	1000	2000	3000
1,0		136,3	108,0	129,8
0,5		117,1	93,3	88,5
0,25		68,3	71,1	72,7
0,125		63.2	58,1	61,0

Tab. 8

Die Wirkung von Hostaphat KW 340 N in vier Konzentrationen auf Ausstoßkraft, Härte und Zerfallszeit von Tabletten, bezogen auf Magnesiumstearat 0,2% = 100

Konzentration (%)	Preßdruck (kp/cm^2)	1000	2000	3000
1,0		12,8	15,2	15,8
0,5		18,4	21,4	22,0
0,25		33,8	35,9	33,8
0,125		41,6	34,0	41,1

Da keine Tensidrezeptur in ihren Wirkungen diejenigen der optimalen Magnesiumstearat-Rezeptur erreicht, wird nach anderen Verarbeitungsmöglichkeiten gesucht.

1.3.2. Kalziumkarbonat als Trägersubstanz

Gefälltes Kalziumkarbonat hat, nach der Gasadsorptionsmethode gemessen, eine Gesamtoberfläche von 47900 cm^2/g. Eine gute Verteilung des Schmiermittels auf der Trägersubstanz ist daher leicht zu erreichen. In der Tablettenherstellung wird Kalziumkarbonat verwendet als Sprengmittel, da es im Magensaft Kohlendioxid entwickelt. Es dient weiterhin als Füllmittel und, wegen seiner aggregierenden Eigenschaften, als Bindemittel bei der Trocken-

Tab. 9: Die Wirkung von Hostaphat KW 340 N in verschiedenen Konzentrationen auf Ausstoßkraft, Härte und Zerfallszeit von Tabletten

Trägersubstanz: Kalziumkarbonat										
	Konzentration (%)	Ausstoßkraft (kp/cm^2)			Härte (kg)			Zerfallszeit (min)		
Preßdruck (kp/cm^2)		1000 ±8%	2000 ±5%	3000 ±4%	1000 ±8%	2000 ±5%	3000 ±4%	1000 ±8%	2000 ±5%	3000 ±4%
	1,0	4,5 ±10%	6,7 ±6%	6,4 ±6%	1,4 ±10%	3,5 ±8%	4,3 ±8%	3,58 ±12%	4,70 ±6%	5,42 ±6%
	0,5	6,9 ±8%	9,5 ±8%	9,4 ±8%	1,3 ±6%	3,5 ±6%	4,3 ±5%	2,47 ±15%	3,50 ±8%	4,21 ±8%
	0,25	8,3 ±10%	25,2 ±8%	–+)	1,1 ±8%	3,1 ±6%	–+)	2,21 ±12%	2,75 ±10%	–+)
	0,125	–+)	–+)	–+)	–+)	–+)	–+)	–+)	–+)	–+)

+) Granulat nicht tablettierbar

granulierung (50).

Die Ergebnisse der Untersuchungen mit Kalziumkarbonat als Trägersubstanz sind in Tab. 9 wiedergegeben. Das Verhältnis Hostaphat KW 340 N : Trägersubstanz ist 1 : 7.

Die Werte für die Ausstoßkraft und die Werte, die sich aus dem Quotienten

$$\frac{\text{Härte}}{\text{Ausstoßkraft} \cdot \text{Zerfallszeit}}$$

ergeben, werden auf die entsprechenden Werte der 0,2% Magnesiumstearat enthaltenden Rezeptur bezogen. Die Ergebnisse sind in den Tab. 10 und 11 zusammengestellt.

Tab. 10
Der Schmiereffekt von Hostaphat KW 340 N in 3 Konzentrationen, bezogen auf Magnesiumstearat 0,2% = 100

Konzentration (%)	Preßdruck (kp/cm^2)	1000	2000	3000
1,0		91,0	80,7	95,4
0,5		59,4	56,9	64,9
0,25		49,4	21,5	-+)

Tab. 11
Die Wirkung von Hostaphat KW 340 N in 3 Konzentrationen auf Ausstoßkraft, Härte und Zerfallszeit von Tabletten, bezogen auf Magnesiumstearat 0,2% = 100

Konzentration (%)	Preßdruck (kp/cm^2)	1000	2000	3000
1,0		22,6	26,0	30,0
0,5		19,9	24,7	26,2
0,25		15,6	10,5	-+)

+) Granulat nicht tablettierbar

Die Ergebnisse zeigen, daß Kalziumkarbonat trotz seiner großen Oberfläche nicht als Trägersubstanz geeignet ist.

1.3.3. Milchzucker als Trägersubstanz mit anschließender Mikronisation

Als weiterer Stoff wird Milchzucker auf seine Eignung als Trägersubstanz untersucht. Seine Oberfläche ist relativ klein und kann nach der Gasadsorptionsmethode nicht mehr gemessen werden. Daher wird zur Charakterisierung des Milchzuckers die Siebanalyse herangezogen. Die Rückstandssummenwerte aus 10 Messungen ergeben im RRS-Netz eine annähernde Gerade mit den Werten

$$d' = 185\ \mu m \pm 2\%$$
$$n = 2{,}36 \pm 7\%$$

Versuche zeigen, daß Hostaphat KW 340 N, auf Milchzucker aufgetragen, nur in Konzentrationen $\geq 1\%$ einen ausreichenden Schmiereffekt hat. Bei Konzentrationen $<1\%$ reicht die Oberfläche des Milchzuckers zur optimalen Verteilung des Tensids nicht aus. Bei Konzentrationen $\geq 1\%$ bewirkt der innerhalb der Tablette entstehende Tensidfilm ungenügende Härten und Zerfallszeiten (s. S.36).

Mit der Möglichkeit, die von Tensid überzogenen Milchzuckerkristalle derart zu zerkleinern, daß Partikel entstehen, die nur teilweise von Hostaphat KW 340 N umhüllt sind, kann folgendes erreicht werden: Das Tensid hat aufgrund seiner feinen Verteilung die Möglichkeit, auf der Tablettenoberfläche einen Schmiermittelfilm zu bilden, der ausreicht, die Ausstoßkraft genügend zu erniedrigen. Andererseits wird durch die zusätzlich entstandene freie Milchzuckeroberfläche der Partikel verhindert, daß das Tensid auch innerhalb der Tablette einen zusammenhängenden Film bildet und auf diese Weise Härte und Zerfallszeit negativiert.

Eine derartige Zerkleinerung der von Hostaphat überzogenen Milchzuckerkristalle ist durch Prallzerkleinerung in Luftstrahlmühlen möglich.

1.3.3.1. Prinzipien der Prallzerkleinerung

Bei der Prallzerkleinerung werden die Teilchen nur an einer Fläche, sei es an der Mahlkammerwand oder einem anderen Teilchen, beansprucht. Diese Beanspruchung ist sowohl eine Normal- als auch eine Reibungsbeanspruchung, und der Mechanismus der Beanspruchung wird nach Rumpf (51) als Prallbeanspruchung bezeichnet. Die zur Zerkleinerung nutzbare Energie ist die kinetische Energie der Relativbewegung von Teilchen und Wand der Mahlkammer oder Teilchen und Teilchen. Die Beschleunigung der Teilchen erfolgt mittels Luftstrahlen bis zu einer Geschwindigkeit, die zur Bruchauslösung führt, der sog. Beanspruchungsgeschwindigkeit. Sie ist $\gg 15$ m/sec.

Die Luftstrahlmühle, die für die vorliegenden Untersuchungen verwendet wird, arbeitet mit Preßluft von 6-8 atü, die die Teilchen auf eine Geschwindigkeit von 667 m/sec = 2 mach = zweifache Schallgeschwindigkeit beschleunigt. Die Höhe der notwendigen Beanspruchungsgeschwindigkeit hängt ab von der Größe der Mahlkammer und ihrer Form sowie den physikalischen Eigenschaften des Mahlgutes.

1.3.3.2. Prallzerkleinerung des von Tensid umhüllten Milchzuckers

Da Milchzucker aus spröden Kristallen besteht - im Gegensatz zu Stärke, die plastisch deformierbar ist - läßt er sich allein leicht prallzerkleinern. Voraussetzung für eine Prallzerkleinerung der überzogenen Milchzuckerkristalle ist, daß sie durch die Umhüllung mit Hostaphat KW 340 N nicht ihre spröde Eigenschaft verlieren. Je dicker die Schicht des umhüllenden Stoffes ist, desto schwerer läßt sich die Mischung in der Luftstrahlmühle zerkleinern. Die Schichtdicke hängt ab von dem Mischungsverhältnis Tensid : Milchzucker. Es beträgt 1 : 7.

Dieses Mischungsverhältnis erweist sich als optimal, da man bei weniger Trägersubstanz in vielen Fällen kein pulverförmiges Gemisch erhält. Um in den vorliegenden Untersuchungen den Einfluß der Trägersubstanz richtig beurteilen zu können, wird das Verhältnis in allen Rezepturen konstant gehalten.

Die Schichtdicke von Hostaphat KW 340 N auf Milchzucker läßt sich leicht berechnen, wenn man postuliert, daß alle Milchzuckerpartikel annähernd gleichmäßig von Tensid umhüllt sind. Bei einem Massenverhältnis Tensid : Milchzucker = 1 : 7 beträgt das Volumenverhältnis 0,97 : 4,58 (die Reindichte des Tensids ist 1,03 g/ml, die des Milchzuckers 1,53 g/ml).

Unter der Annahme kugelförmiger Milchzuckerpartikel ist

$$V_{\text{Milchzucker}} = \frac{4}{3}\pi \cdot r^3_{\text{Milchzucker}}$$

$$V_{\substack{\text{Milchzucker} \\ \text{+ Hostaphat}}} = \frac{0,97 + 4,58}{4,58} V_{\text{Milchzucker}}$$

V = Volumen

r = Radius

Aus $V_{\substack{\text{Milchzucker} \\ \text{+ Hostaphat}}}$ ergibt sich $r_{\substack{\text{Milchzucker} \\ \text{+ Hostaphat}}} = 99\,\mu m$

Der mittlere Radius eines Milchzuckerpartikels beträgt 92,5 μm (vgl. S.45). Dann ist die Schichtdicke

$$d_{\text{Hostaphat}} = 6,5\,\mu m = 0,07\, r_{\text{Milchzucker}}$$

Diese Beziehung gilt für alle Milchzuckerpartikel, deren Volumen sich aus der 3. Potenz des Radius berechnen läßt.

Die dünne Tensidschicht beeinflußt nicht die spröden Eigenschaften des Milchzuckers. Das beweist die Tatsache, daß sich die Mischung Hostaphat KW 340 N plus Milchzucker in der Luftstrahlmühle prallzerkleinern läßt.

Tab. 12: Die Wirkung von Hostaphat KW 340 N in verschiedenen Konzentrationen auf Ausstoßkraft, Härte und Zerfallszeit von Tabletten

Trägersubstanz: Milchzucker

Konzentration (%)	Ausstoßkraft (kp/cm^2)			Härte (kg)			Zerfallszeit (min)		
Preßdruck (kp/cm^2)	1000 ±8%	2000 ±5%	3000 ±4%	1000 ±8%	2000 ±5%	3000 ±4%	1000 ±8%	2000 ±5%	3000 ±4%
1,0	4,8 ±8%	6,6 ±6%	7,5 ±5%	1,0 ±10%	2,5 ±7%	3,3 ±6%	3,33 ±6%	4,50 ±5%	5,75 ±5%
0,5	4,9 ±7%	7,8 ±7%	8,1 ±5%	1,0 ±10%	2,7 ±6%	3,5 ±5%	3,17 ±7%	4,33 ±6%	5,50 ±4%
0,25	5,5 ±7%	6,9 ±6%	7,5 ±7%	1,7 ±8%	4,2 ±5%	5,6 ±4%	2,63 ±7%	3,58 ±6%	4,50 ±5%
0,125	7,3 ±5%	9,5 ±4%	10,9 ±2%	2,0 ±7%	5,5 ±4%	7,6 ±3%	1,63 ±10%	2,37 ±8%	3,13 ±7%

Das mikronisierte Milchzucker-Tensid-Gemisch wird dem Granulat als Schmiermittel zugegeben. Die mit diesen Rezepturen erzielten Ergebnisse sind der Tab. 12 zu entnehmen.

Tab. 13 enthält die Schmierfaktoren der Rezepturen und Tab. 14 die Werte für die Gesamtwirkung.

Tab. 13

Der Schmiereffekt von Hostaphat KW 340 N in 4 Konzentrationen, bezogen auf Magnesiumstearat 0,2% = 100

Konzentration (%)	Preßdruck (kp/cm^2)	1000	2000	3000
1,0		85,4	81,8	81,5
0,5		83,6	69,2	75,4
0,25		74,5	78,3	81,3
0,125		56,2	56,9	56,0

Tab. 14

Die Wirkung von Hostaphat KW 340 N in 4 Konzentrationen auf Ausstoßkraft, Härte und Zerfallszeit von Tabletten, bezogen auf Magnesiumstearat 0,2% = 100

Konzentration (%)	Preßdruck (kp/cm^2)	1000	2000	3000
1,0		16,2	19,8	18,5
0,5		16,7	18,7	19,0
0,25		30,5	40,0	40,0
0,125		43,5	52,4	53,8

Die Ergebnisse zeigen, daß mit Hilfe der neuen Verarbeitungsmethode die Gesamtwirkung von Hostaphat KW 340 N auf Ausstoßkraft, Härte und Zerfallszeit der gepreßten Tabletten verbessert werden kann. Dabei wirkt sich die durch die Prallzerkleinerung entstandene freie Milchzuckeroberfläche positiv vor allem auf die Härte der Tabletten aus.

1.3.4. Statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse

Aus den Ergebnissen der Untersuchungen mit Hostaphat KW 340 N auf drei verschiedenen Trägersubstanzen wird eine faktorielle Varianzanalyse (111) durchgeführt, die klären soll, ob die auf Ausstoßkraft, Härte und Zerfallszeit untersuchten Tabletten in Abhängigkeit von Preßdruck, Tensidkonzentration und Trägersubstanz signifikante Unterschiede zeigen. In der dreifachen Varianzanalyse werden die Konzentrationen von Hostaphat KW 340 N als A-, die drei Preßdrucke als B- und die drei Trägersubstanzen als C-Gruppen symbolisiert. Die Varianzanalyse wird für die drei Größen Ausstoßkraft, Härte und Zerfallszeit getrennt durchgeführt. Um die von diesen drei Größen erhaltenen Informationen zusammenzufassen, wird zusätzlich eine Analyse mit einer kombinierten Zielgröße durchgeführt. Diese ergibt sich aus dem Quotienten

$$\frac{\text{Härte}}{\text{Ausstoßkraft} \cdot \text{Zerfallszeit}}$$

Die beiden Analysen stimmen in ihren Aussagen überein. Deshalb wird hier nur auf die Ergebnisse der Analyse mit der kombinierten Zielgröße näher eingegangen.

Da Kalziumkarbonat als Trägersubstanz bei zwei Tensidkonzentrationen aufgrund der teilweisen Tablettierunfähigkeit des Granulates unvollständige Ergebnisse liefert, ist es erforderlich, die faktorielle Varianzanalyse aufzuteilen: In der Varianztabelle A (Tab. 15) sind in der C-Gruppe nur Maisstärke und Milchzucker als Trägersubstanzen und in der Varianztabelle B (Tab. 16) nur die zwei Konzentrationen 1,0% und 0,5% aufgeführt. Verglichen werden die errechneten F-Werte bei den verschiedenen Variabilitäten mit dem F 0,05 Wert und F 0,01 Wert.

Tab. 15
Varianztabelle A der dreifachen Varianzanalyse

Variabilität	Freiheitsgrade	Varianz	F-Werte errechnete	F 0,05	F 0,01
Gesamt	47				
Zw.d.A-Gruppen (Konzentrat.)	3	0.0408	252.6734	3.01	4.72
Zw.d.B-Gruppen (Preßdrucke)	2	0.0032	19.5078	3.40	5.61
Zw.d.C-Gruppen (Trägersubst.)	1	0.0027	16.9019	4.26	7.82
W.-Wirkung AB	6	0.0002	1.4040	2.51	3.67
W.-Wirkung AC	3	0.0039	24.0700	3.01	4.72
W.-Wirkung BC	2	0.0016	10.1620	3.40	5.61
W.-Wirkung ABC	6	0.0004	2.2900	2.51	3.67
Rest	24	0.0002			

Tab. 16
Varianztabelle B der dreifachen Varianzanalyse

Variabilität	Freiheitsgrade	Varianz	F-Werte errechnete	F 0,05	F 0,01
Gesamt	35				
Zw.d.A-Gruppen (Konzentrat.)	1	0.0000	0.3925	4.41	8.28
Zw.d.B-Gruppen (Preßdrucke)	2	0.0013	41.5953	3.55	6.01
Zw.d.C-Gruppen (Trägersubst.)	2	0.0052	163.4551	3.55	6.01
W.-Wirkung AB	2	0.0001	2.4776	3.55	6.01
W.-Wirkung AC	2	0.0026	82.3224	3.55	6.01
W.-Wirkung BC	4	0.0002	6.6673	2.93	4.58
W.-Wirkung ABC	4	0.0000	0.6687	2.93	4.58
Rest	18	0.0000			

Die Werte der beiden Varianztabellen zeigen, daß durch Veränderung der Tensidkonzentration, des Preßdrucks und der Trägersubstanz der Quotient

$$\frac{\text{Härte}}{\text{Ausstoßkraft} \cdot \text{Zerfallszeit}}$$

signifikant verändert wird. Nur in Varianztabelle B (Tab. 16) liegt der errechnete F-Wert "Zwischen den A-Gruppen" unter dem F 0,05 Wert, da nur zwei Tensidkonzentrationen betrachtet wurden, die keinen signifikanten Einfluß haben.

Die errechneten F-Werte bei den Wechselwirkungen geben zusätzliche Informationen: Verschiedene Konzentrationen wirken sich bei den verschiedenen Trägersubstanzen hochsignifikant verschieden aus, ebenso wie verschiedene Preßdrucke bei den verschiedenen Trägersubstanzen. Dagegen wirken sich verschiedene Preßdrucke bei allen Konzentrationen in gleicher Weise aus.

1.3.5. Diskussion der Untersuchungsergebnisse

Mit Milchzucker als Trägersubstanz zeigt Hostaphat KW 340 N - nach Prallzerkleinerung des Gemisches - die beste Wirkung auf Ausstoßkraft, Härte und Zerfallszeit von Tabletten (Tab. 14). Kalziumkarbonat ist völlig ungeeignet als Trägersubstanz (Tab. 10 und 11), während mit Maisstärke keine genügende Härte der Tabletten erreicht wird (Tab. 5). Aus den vorliegenden Untersuchungen mit Milchzucker als Trägersubstanz kann man nicht auf die optimale Konzentration an Hostaphat KW 340 N schließen. Sie liegt unterhalb 0,5%, nach den Ergebnissen der Tab. 14 müßte sie sogar <0,125% sein. Tab. 13 enthält die Schmierfaktoren der vier Hostaphatrezepturen auf Milchzucker. Mit fallender Tensidkonzentration wird normalerweise der Schmierfaktor kleiner. Aus Tab. 13 geht jedoch hervor, daß bei kleiner werdender Tensidkonzentration der Schmierfaktor - bei 0,25% - größer wird. Daher ist es möglich, daß er bis zu einer bestimmten Konzentration, die <0,25% und >0,125% ist, weiterhin zunimmt. Zur Prüfung dieser Hypothesen wird Hostaphat KW 340 N in zwei weiteren Konzentrationen, und zwar 0,1% und 0,2%, mit Milchzucker als Trägersubstanz untersucht. Zu Vergleichszwecken wird das Tensid in denselben Konzentrationen mit Maisstärke als Trägersubstanz eingesetzt. Die Ergebnisse sind in Tab. 17 - 19 wiedergegeben.

Tab. 17: Die Wirkung von Hostaphat KW 340 N bei verschiedenen Rezepturen auf Ausstoßkraft, Härte und Zerfallszeit von Tabletten

Trägersubstanz: Milchzucker

Konzentration (%)	Ausstoßkraft (kp/cm^2)			Härte (kg)			Zerfallszeit (min)		
Preßdruck (kp/cm^2)	1000 ±8%	2000 ±5%	3000 ±4%	1000 ±8%	2000 ±5%	3000 ±4%	1000 ±8%	2000 ±5%	3000 ±4%
0,2	5,9 ±6%	7,5 ±6%	7,8 ±5%	2,1 ±7%	4,5 ±6%	6,3 ±4%	1,67 ±10%	2,50 ±8%	3,17 ±7%
0,1	12,7 ±5%	17,5 ±4%	22,3 ±4%	2,2 ±6%	5,8 ±5%	7,9 ±3%	1,50 ±8%	2,33 ±6%	3,08 ±6%

Trägersubstanz: Maisstärke

Konzentration (%)	Ausstoßkraft (kp/cm^2)			Härte (kg)			Zerfallszeit (min)		
Preßdruck (kp/cm^2)	1000 ±8%	2000 ±5%	3000 ±4%	1000 ±8%	2000 ±5%	3000 ±4%	1000 ±8%	2000 ±5%	3000 ±4%
0,2	6,7 ±6%	8,9 ±4%	8,8 ±4%	1,4 ±8%	3,2 ±5%	4,4 ±5%	2,08 ±10%	3,14 ±8%	3,83 ±8%
0,1	14,0 ±5%	19,4 ±5%	25,2 ±4%	1,8 ±7%	3,6 ±4%	5,0 ±4%	1,50 ±9%	2,08 ±8%	2,67 ±7%

Tab. 18

Der Schmiereffekt von Hostaphat KW 340 N bei 2 verschiedenen Rezepturen und Konzentrationen, bezogen auf Magnesiumstearat 0,2% = 100

Trägersubstanz		Milchzucker			Maisstärke		
Konzentration (%)	Preßdruck (kp/cm^2)	1000	2000	3000	1000	2000	3000
0,2		69,5	72,1	78,3	61,2	60,8	69,3
0,1		32,3	30,9	27,4	29,3	27,8	24,2

Tab. 19

Die Wirkung von Hostaphat KW 340 N auf Ausstoßkraft, Härte und Zerfallszeit von Tabletten bei 2 verschiedenen Rezepturen und Konzentrationen, bezogen auf Magnesiumstearat 0,2% = 100

Trägersubstanz		Milchzucker			Maisstärke		
Konzentration (%)	Preßdruck (kp/cm^2)	1000	2000	3000	1000	2000	3000
0,2		55,2	56,3	61,8	25,9	26,8	31,6
0,1		30,0	33,3	27,8	27,2	20,8	17,9

Aus den ermittelten Werten erkennt man, daß der Schmiereffekt von Hostaphat KW 340 N bei der Konzentration von 0,1% zu gering ist. Der Schmierfaktor bei der Tensidkonzentration von 0,2% ist kleiner als der bei der Konzentration von 0,25%. Die Gesamtwirkung von Hostaphat KW 340 N mit Milchzucker als Trägersubstanz ist optimal bei der Konzentration von 0,2%. Eine geeignete Methode, Tenside und analoge Substanzen hinsichtlich ihrer Wirkung auf Ausstoßkraft, Härte und Zerfallszeit von Tabletten zu prüfen, besteht somit darin, sie in einer Konzentration von 0,2% auf Milchzucker aufzutragen, die Mischung zu mikronisieren und diese dem Granulat unter normierten Bedingungen zuzugeben. Die erhaltenen Ergebnisse werden mit einem Magnesiumstearat-Standard verglichen.

Tab. 20 a: Die Wirkung einiger Tenside bei zwei verschiedenen Rezepturen auf Ausstoßkraft, Härte und Zerfallszeit von Tabletten

Trägersubstanz: Milchzucker

Tensid (Konzentration 0,2 %)	Ausstoßkraft (kp/cm^2)			Härte (kg)			Zerfallszeit (min)		
Preßdruck (kp/cm^2)	1000 ± 8%	2000 ± 5%	3000 ± 4%	1000 ± 8%	2000 ± 5%	3000 ± 4%	1000 ± 8%	2000 ± 5%	3000 ± 4%
Hostaphat KW340N+)	5,9 ± 6%	7,5 ± 6%	7,8 ± 5%	2,1 ± 7%	4,5 ± 6%	6,3 ± 4 %	1,67 ± 10%	2,50 ± 8%	3,17 ± 7%
Myrj 52+)	–++)	–++)	–++)	–++)	–++)	–++)	–++)	–++)	–++)
Lanette E+)	3,8 ± 8%	8,3 ± 5%	10,5 ± 3%	1,7 ± 10%	5,1 ± 6%	7,3 ± 6%	1,59 ± 10%	2,39 ± 8%	2,68 ± 7%
Tegin 515+)	7,6 ± 9%	9,7 ± 7%	11,3 ± 6%	2,3 ± 8%	5,3 ± 6%	7,6 ± 6%	1,33 ± 10%	2,17 ± 10%	3,00 ± 8%
Tegin+)	6,0 ± 5%	7,0 ± 3%	7,3 ± 3%	2,9 ± 6%	7,0 ± 3%	8,4 ± 3%	1,75 ± 6%	2,17 ± 7%	2,75 ± 3%
Tegin G+)	6,0 ± 8%	8,5 ± 8%	8,6 ± 7 %	1,4 ± 10%	4,0 ± 7%	6,0 ± 5%	2,25 ± 8 %	2,33 ± 9%	2,92 ± 7%
Glyzerin-monolaurat	6,5 ± 7%	9,9 ± 6%	13,7 ± 4%	1,6 ± 10%	4,2 ± 8%	5,7 ± 7%	1,28 ± 12%	1,83 ± 10%	2,25 ± 9%
Glyzerin-monopalmitat	5,1 ± 8%	6,0 ± 7%	6,4 ± 7%	2,6 ± 8%	5,2 ± 6%	7,2 ± 5%	1,75 ± 10%	2,42 ± 9%	2,92 ± 7%
Glyzerin-monostearat	4,6 ± 10%	5,9 ± 7%	6,3 ± 3%	2,0 ± 7%	5,2 ± 4%	7,1 ± 3%	1,58 ± 8%	2,17 ± 7%	2,99 ± 7%

+) Chemische Bezeichnung der Tenside s. Tab. 1

++) Granulat nicht tablettierbar

Tab. 20 b: Die Wirkung einiger Tenside bei zwei verschiedenen Rezepturen auf Ausstoßkraft, Härte und Zerfallszeit von Tabletten

Trägersubstanz: Maisstärke

Tensid (Konzentration 0,2 %)	Ausstoßkraft (kp/cm^2)			Härte (kg)			Zerfallszeit (min)		
Preßdruck (kp/cm^2)	1000 ± 8%	2000 ± 5%	3000 ± 4%	1000 ± 8%	2000 ± 5%	3000 ± 4%	1000 ± 8%	2000 ± 5%	3000 ± 4%
Hostaphat KW 340 N[+)]	6,7 ± 6%	8,9 ± 4%	8,8 ± 4%	1,4 ± 8%	3,2 ± 5%	4,4 ± 5%	2,08 ± 10%	3,14 ± 8%	3,83 ± 8%
Myrj 52[+)]	8,8 ± 10%	28,4 ± 10%	37,0 ± 10%	1,2 ± 10%	4,3 ± 10%	5,6 ± 8%	1,42 ± 12%	1,64 ± 10%	2,00 ± 10%
Lanette E[+)]	13,9 ± 10%	–[++)]	–[++)]	2,1 ± 8%	–[++)]	–[++)]	1,28 ± 12 %	–[++)]	–[++)]
Tegin 515[+)]	6,0 ± 8%	9,5 ± 7%	10,0 ± 5%	1,8 ± 10%	4,4 ± 7%	5,9 ± 5%	1,42 ± 10%	1,94 ± 9%	2,64 ± 7%
Tegin[+)]	6,7 ± 7%	9,0 ± 5%	10,4 ± 5%	2,5 ± 7%	4,9 ± 5%	6,7 ± 4%	1,59 ± 10%	2,50 ± 8%	3,14 ± 7%
Tegin G[+)]	5,1 ± 10%	7,8 ± 9%	9,0 ± 7%	1,1 ± 12%	3,3 ± 10%	4,1 ± 10%	1,69 ± 12%	2,25 ± 10%	2,36 ± 8%
Glyzerin-monolaurat	6,1 ± 8%	8,2 ±6 %	9,5 ± 6%	0,8 ± 15%	2,0 ± 12%	3,1 ± 9%	1,42 ± 10%	1,64 ± 9%	2,06 ± 9%
Glyzerin-monopalmitat	5,6 ± 8%	7,8 ± 7%	8,4 ± 7%	1,9 ± 9%	5,3 ± 7%	6,5 ± 6%	1,64 ± 10%	2,53 ± 8%	2,58 ± 8%
Glyzerin-monostearat	4,6 ± 10%	7,4 ± 9%	8,6 ± 8%	1,6 ± 10%	3,8 ± 8%	5,1 ± 4%	1,91 ± 9%	2,22 ± 6%	3,33 ± 6%

[+)] Chemische Bezeichnung der Tenside s. Tab. 1

[++)] Granulat nicht tablettierbar

1.4. Vergleiche zwischen den Wirkungen von Tensiden nach zwei verschiedenen Rezepturen

Nach dem ermittelten optimalen Verarbeitungsverfahren werden weitere Tenside in einer Konzentration von 0,2% untersucht. Sie stammen teilweise aus der ersten Versuchsreihe (Tab. 2), wenn vermutet werden kann, daß sich durch das neuartige Verfahren eine Verbesserung erreichen läßt, oder sind chemisch mit diesen Verbindungen verwandt. Um die Vorteile der neuen Rezeptur zu dokumentieren, werden alle Tenside in derselben Konzentration mit Maisstärke verarbeitet.

1.4.1. Ergebnisse der durchgeführten Untersuchungen

In Tab. 20 sind die Ergebnisse der Untersuchungen zusammengefaßt.

Bezieht man die erhaltenen Werte auf die Magnesiumstearat-Rezeptur 0,2%, erhält man Schmiereffekt und Gesamtwirkung der untersuchten Tenside (Tab. 21 und Tab. 22).

Tab. 21

Der Schmiereffekt einiger Tenside bei 2 verschiedenen Rezepturen, bezogen auf Magnesiumstearat 0,2% = 100

Trägersubstanz		Milchzucker			Maisstärke		
Tensid	Preßdruck (kp/cm²)	1000	2000	3000	1000	2000	3000
Glyzerin-monostearat		89,2	91,5	96,9	89,2	72,9	71,0
Glyzerin-monopalmitat		80,5	90,0	95,4	73,2	69,2	72,7
Lanette E+)		108,0	65,2	58,2	29,5	-++)	-++)
Tegin+)		68,4	77,2	83,6	61,2	60,0	58,6
Hostaphat+)		69,5	72,1	78,3	61,2	60,8	69,3
Tegin G+)		68,4	63,5	70,9	80,5	69,2	67,8
Tegin 515+)		54,0	55,6	54,1	68,4	56,9	61,0
Glyzerin-monolaurat		63,1	54,5	44,6	67,2	66,0	64,2
Myrj 52+)		-++)	-++)	-++)	46,5	19,1	16,5

Tab. 22

Die Wirkung einiger Tenside auf Ausstoßkraft, Härte und Zerfallszeit von Tabletten bei 2 verschiedenen Rezepturen, bezogen auf Magnesiumstearat 0,2% = 100

Trägersubstanz		Milchzucker			Maisstärke		
Tensid	Preßdruck (kp/cm^2)	1000	2000	3000	1000	2000	3000
Tegin[+)]		71,8	107,8	101,0	60,5	51,0	49,6
Glyzerin-monostearat		71,6	91,0	91,5	47,1	54,2	43,1
Glyzerin-monopalmitat		75,8	84,0	92,6	53,8	62,8	72,8
Lanette E[+)]		73,0	60,2	62,5	39,3	-[++)]	-[++)]
Hostaphat[+)]		55,2	56,3	61,8	25,9	26,8	31,6
Tegin 515[+)]		59,3	59,2	54,1	54,9	56,0	54,1
Glyzerin-monolaurat		50,2	54,2	44,7	24,0	34,9	38,3
Tegin G[+)]		27,0	47,3	57,8	33,1	39,7	46,8
Myrj 52[+)]		-[++)]	-[++)]	-[++)]	24,9	21,6	18,3

[+)] Chemische Bezeichnung der Tenside s. Tab. 1

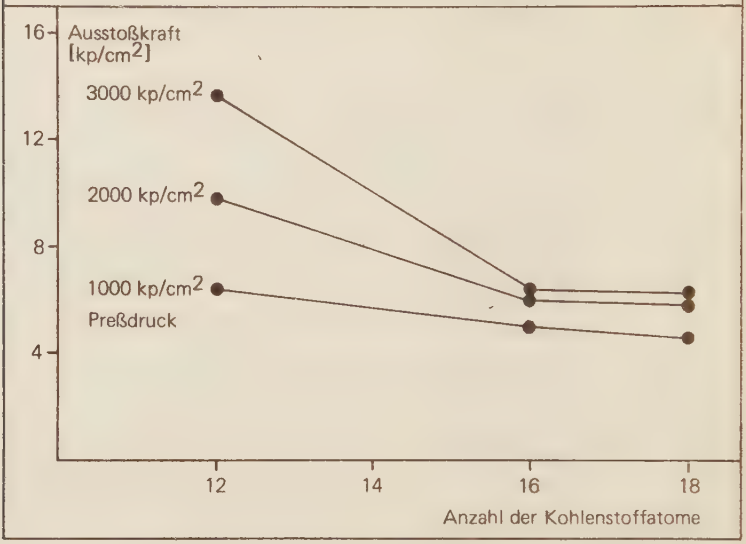
[++)] Granulat nicht tablettierbar

1.4.2. Diskussion der Untersuchungsergebnisse

Mit Myrj 52 und Lanette E bereitete Rezepturen lassen sich teilweise nicht tablettieren. Die beiden Polyäthylenglykole, Saccharosemonostearat und Cremophor O, die aufgrund ihrer guten Gesamtwirkung - in 1%iger Konzentration auf Maisstärke (Tab. 4) - nach dem neuen Verfahren verarbeitet werden, zeigen eine zu geringe Schmierwirkung. Eine Tablettierung der Granulate ist daher nicht möglich. Dieselbe Schwierigkeit tritt auf bei Verwendung des Amphotensids Tego-Betain L 7.

Das Tensid Tegin übertrifft in seiner Gesamtwirkung auf Ausstoßkraft, Härte und Zerfallszeit von Tabletten die optimale Magnesiumstearat-Rezeptur. Es besteht aus einem Gemisch von Glyzerin-mono- und -distearat (35% + 55%), Glyzerin (5%) und Kaliumstearat (5%).

Abb. 6 Abhängigkeit des Schmiereffekts von der Kettenlänge der Glyzerinmonofettsäureester



Die chemisch reinen Verbindungen Glyzerinmonostearat und Glyzerinmonopalmitat erreichen in ihrer Gesamtwirkung fast die der Magnesiumstearat-Rezeptur. Diese Stoffklasse des partiell veresterten Glyzerins mit langkettigen Fettsäuren eignet sich also gut für den Einsatz als Schmiermittel.

Bemerkenswert sind die Zusammenhänge in der Beeinflussung der Ausstoßkraft bei den drei untersuchten Monoestern des Glyzerins: Glyzerinmonolaurat, -monopalmitat und -monostearat. Maly (52) und Köhler (2) betonten bereits die Wichtigkeit der Kohlenstoff-Kettenlänge bei der Bewertung von Fettsäuren und ihren Salzen sowie Fettalkoholen als Schmiermittel. Beide Autoren kamen zu dem Ergebnis, daß mit zunehmender Anzahl der Kohlenstoffatome aufgrund steigender Zugfestigkeit der Verbindungen der Schmiereffekt wächst. Bei der Veresterung von Glyzerin mit Laurin-, Palmitin- und Stearinsäure bleibt die Proportion der Kettenlänge erhalten. Der Schmiereffekt wird bei allen drei Preßdrucken mit zunehmender Kettenlänge größer (Abb. 6).

Von allen Tablettenrezepturen wurden Stabilitätsuntersuchungen durchgeführt. Die gepreßten Tabletten wurden neun Monate unter Normalbedingungen und bei 40° C gelagert und anschließend auf Härte und Zerfallszeit untersucht. Die bei 40° C gelagerten tensidhaltigen Tabletten haben alle eine um 10 - 20 % geringere Härte und eine um denselben Prozentsatz verlängerte Zerfallszeit. Die Tabletten mit Magnesiumstearat sind nach neunmonatigem Lagern bei 40° C um 20 % härter. Die Zerfallszeit ist nur geringfügig verlängert. Die unter Normalbedingungen gelagerten Tabletten zeigen alle keine signifikanten Veränderungen ihrer physikalischen Eigenschaften. Die Ergebnisse lassen darauf schließen, daß bei höheren Temperaturen die Tenside in der Tablette schmelzen. Trotz der geringen Konzentration werden die physikalischen Eigenschaften der Tabletten durch diesen Vorgang irreversibel verändert.

1.5. Die Bedeutung der Oberfläche bei der Bewertung der Schmiermittel

Unter 1.2.1.2. werden die Möglichkeiten erörtert, die Ausstoßkraft zu beeinflussen. Form und Kornverteilung des Granulates sowie der Tablettiervorgang werden konstant gehalten, um nur den Einfluß des Schmiermittels beurteilen zu können. Dieser Einfluß ist entsprechend der Erniedrigung der Ausstoßkraft mehr oder weniger groß. Die Größe des Einflusses ist schwer vorherzusagen: Schmelzpunkt, chemischer Aufbau und die Verarbeitungsmethode der untersuchten Substanz sind in diese Größe eingehende Parameter.

Die Oberfläche eines Schmiermittels ist für seine Verteilung in der Tablettenmasse mitverantwortlich. Damit müßte bei verschieden großer Oberfläche desselben Schmiermittels sein Einfluß auf Ausstoßkraft, Härte und Zerfallszeit von Tabletten unterschiedlich groß sein. Shotton (3) untersuchte den Einfluß von Magnesiumstearat mit Teilchengrößen von 150, 250, 350 und 450 μ m auf die Härte von Tabletten. Er verwendete als Preßmassen Granulate und kristalline Substanzen und fand in keinem Fall Beziehungen zwischen Teilchengröße des Magnesiumstearats und Härte der gepreßten Tabletten.

In den vorliegenden Untersuchungen wird geprüft, ob eine Abhängigkeit der Oberfläche einiger Schmiermittel von ihrem Einfluß auf Ausstoßkraft, Härte und Zerfallszeit von Tabletten besteht. Gemessen wird die spezifische äußere Oberfläche der Schmiermittel nach der Permeabilitätsmethode mit dem Blaine-Gerät (s. S.95). Die Bestimmung der Gesamtoberfläche nach der Gasadsorptionsmethode ist unzweckmäßig, da nur die äußere Oberfläche eines Schmiermittels die Ausstoßkraft beeinflussen kann.

Um den Einfluß des Preßdrucks auszuschalten, wird nur bei einem Druck von 2000 kp/cm^2 tablettiert.

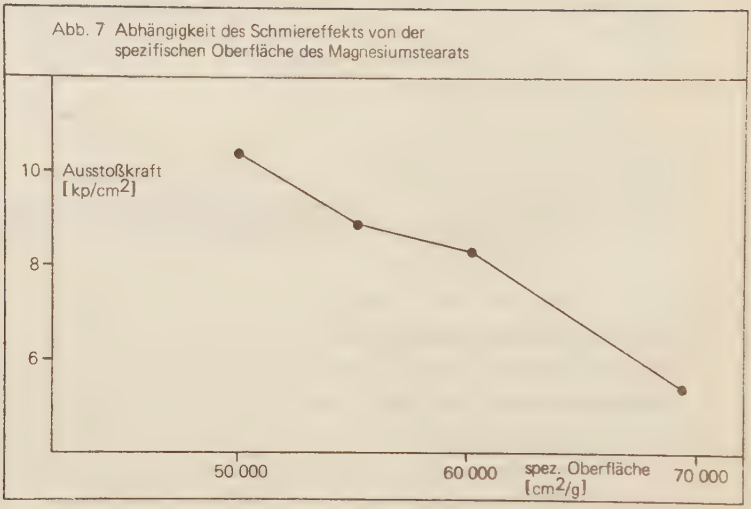
Als erste Substanz wird Magnesiumstearat untersucht. Aus vier verschiedenen Handelssorten mit verschieden großer Oberfläche werden mit dem Standardgranulat Tabletten gepreßt, deren Ausstoßkraft, Härte und Zerfallszeit bestimmt werden. Der Schmiermittelanteil beträgt 0,2%. Tab. 23 zeigt die Untersuchungsergebnisse. Die Werte für die Oberflächen sind Mittelwerte aus vier Messungen, zu den Werten der Tabletten vgl. S. 98.

Tab. 23

Der Einfluß von Magnesiumstearat verschieden großer Oberfläche auf Ausstoßkraft, Härte und Zerfallszeit von Tabletten

Magnesiumstearat	A	B	C	D
Spezif. Oberfläche (cm^2/g)	50 000 ±2%	55 200 ±1%	60 200 ±1%	69 300 ±1%
Ausstoßkraft (kp/cm^2)	10,4 ±4%	8,9 ±4%	8,3 ±4%	5,4 ±6%
Härte (kg)	5,3 ±3%	5,5 ±3%	5,0 ±4%	5,3 ±3%
Zerfallszeit (min)	2,41 ±3%	3,25 ±2%	3,00 ±2%	2,33 ±3%

Das untersuchte Magnesiumstearat hat eine wesentlich kleinere Korngröße als das von Shotton verwendete. Sie liegt bei maximal 20 µm. Die in Tab. 23 angegebenen spezifischen Oberflächen sind im Verhältnis zu dieser Teilchengröße sehr groß. Die Messungen mit dem Blaine-Gerät liefern aber gut reproduzierbare Werte, die zu Vergleichszwecken geeignet sind.



Aus Abb. 7 ist die Abhängigkeit der Schmierwirkung von der spezifischen Oberfläche des Magnesiumstearats zu ersehen. Die Untersuchungsergebnisse bestätigen, daß die spezifische Oberfläche eines Schmiermittels zur Beurteilung seines Schmiereffekts mit herangezogen werden kann.

Härte und Zerfallszeit der Tabletten zeigen keine Korrelationen zu der spezifischen Oberfläche des Magnesiumstearats.

Bei der Verwendung verschiedener Trägersubstanzen ergibt dasselbe Schmiermittel unterschiedliche Wirkungen auf Ausstoßkraft, Härte und Zerfallszeit von Tabletten (vgl. Tab. 20). Im Rahmen der Oberflächenuntersuchungen interessiert die Frage, ob diese Tatsache nur auf die verschiedenen physikalischen Eigenschaften der beiden Trägersubstanzen zurückzuführen ist oder auch auf eine unterschiedlich große spezifische Oberfläche des schmierwirksamen Gemischs.

Vier Tenside werden auf Milchzucker und Maisstärke als Trägersubstanzen aufgetragen (s. S. 97) und in 0,2 %iger Konzentration dem Standardgranulat als Schmiermittel zugesetzt. Das Milchzucker-Tensid-Gemisch wird vorher in der Luftstrahlmühle prallzerkleinert. Die bei 2000 kp/cm^2 gepreßten Tabletten werden auf ihre Ausstoßkraft, Härte und Zerfallszeit untersucht. Die Ergebnisse sind in Tab. 24 wiedergegeben. Die Oberflächenwerte sind Mittelwerte aus vier Einzelmessungen mit dem Blaine-Gerät, zu den Werten der Tabletten vgl. S. 98.

Die Abhängigkeit des Schmiereffekts von der spezifischen Oberfläche desselben Schmiermittels geht aus diesen Untersuchungsergebnissen hervor. Die Tenside Hostaphat KW 340 N, Tegin und Glyzerinmonopalmitat haben mit Milchzucker als Trägersubstanz und anschließender Mikronisation größere Oberflächen als mit Maisstärke: Die Ausstoßkräfte sind entsprechend kleiner. Bei Glyzerinmonolaurat ist die Oberfläche mit Milchzucker als Trägersubstanz kleiner als die mit Maisstärke und die Ausstoßkraft größer. Nicht mikronisierter Milchzucker hat eine spezifische Oberfläche von 750 cm^2/g, mikronisierter Milchzucker eine spezifische Oberfläche von 4900 cm^2/g. Nach dem Auftragen des Tensids auf Milchzucker und anschließendem Mikronisieren des Gemischs können die Partikel agglomerieren. Der Umfang der Agglomeration ist abhängig von dem Schmelzpunkt des Tensids. Das erklärt, warum Glyzerinmonolaurat (Schmp. 36° C) mit Milchzucker als Trägersubstanz trotz anschließender Mikronisation

eine kleinere spezifische Oberfläche hat als mit Maisstärke.

Mit derselben Trägersubstanz zeigen die vier Tenside untereinander keine Abhängigkeit des Schmiereffekts von der Schmiermitteloberfläche, da die spezifischen Stoffeigenschaften der Tenside zu verschieden sind.

Sowohl zwischen Härte der Tabletten und Oberfläche der Schmiermittel als auch zwischen Zerfallszeit und Oberfläche lassen sich keine Korrelationen finden.

Tab. 24: Die Wirkung einiger Tenside auf Ausstoßkraft, Härte und Zerfallszeit von Tabletten in Abhängigkeit von der spezifischen Oberfläche der Schmiermittel

	Tensid	Hostaphat KW 340 N[+)]		Tegin[+)]		Glyzerin-monolaurat		Glyzerin-monopalmitat	
Träger		Milch-zucker	Mais-stärke	Milch-zucker	Mais-stärke	Milch-zucker	Mais-stärke	Milch-zucker	Mais-stärke
	Spezif. Oberfläche (cm^2/g)	3430 ± 4%	2960 ± 3%	8430 ± 2%	3050 ± 3%	2700 ± 3%	3200 ± 3%	5820 ± 3%	3180 ± 3%
	Ausstoß-kraft (kp/cm^2)	7,5 ± 6%	8,9 ± 4%	7,0 ± 3%	9,0 ± 5%	9,9 ± 6%	8,2 ± 6%	6,0 ± 7%	7,8 ± 7%
	Härte (kg)	4,5 ± 6%	3,2 ± 5%	7,0 ± 3%	4,9 ± 5%	4,2 ± 8%	2,0 ± 12%	5,2 ± 6%	5,3 ± 7%
	Zerfalls-zeit (min)	2,50 ± 8%	3,14 ± 8%	2,17 ± 7%	2,50 ± 8%	1,83 ± 10%	1,64 ± 9%	2,42 ± 9%	2,53 ± 8%

[+)] Chemische Bezeichnung der Tenside s. Tab. 1

② DER EINFLUSS VON TENSIDEN AUF DIE WIRKSTOFF-FREIGABE AUS KOMPRIMATEN

Voraussetzungen für einen gewünschten therapeutischen Effekt sind die gesicherte Freigabe des Pharmakons im Intestinum und die anschließende Resorption durch die gastrointestinalen Membranen. Die Freigabe des Arzneistoffs aus oralen Applikationsformen kann durch Lösungsgeschwindigkeitsuntersuchungen in künstlichen Intestinalsäften kontrolliert werden (53). Die Resorption des Pharmakons läßt sich nur am biologischen System, im In-vivo-test, einwandfrei prüfen. Zwischen der Lösungsgeschwindigkeit in vitro und der Resorption in vivo bestehen Beziehungen: In vielen Fällen beansprucht die Auflösung des Arzneistoffs mehr Zeit als seine Passage durch die biologischen Membranen, so daß die Auflösung zum limitierenden Faktor im Resorptionsprozess wird.

2.1. Die Lösungsgeschwindigkeit - eine In-vitro-Charakterisierung der Wirkstofffreigabe

Die Zerfallszeit einer Tablette gibt nur den Zeitraum wieder, in dem die Tablette in kleine, von dem Siebeinsatz des Prüfgerätes abhängige, Granulen zerfallen ist. Über den Zerfall in Primärteilchen, der Voraussetzung ist für die Auflösung des Wirkstoffs, erhält man durch die Zerfallszeit keine Angaben. Daher wurde in letzter Zeit von einigen Autoren gefordert, den Zerfallstest durch einen Lösungsgeschwindigkeitstest zu ersetzen. Campagna (54) stellte fest, daß Tabletten gleichen Prednisongehaltes und gleicher Zerfallszeiten stark unterschiedliche Wirkungen aufgrund verschiedener Freigabegeschwindigkeiten hatten.

Levy (55) zeigte dasselbe Phänomen an Aspirintabletten auf.

Beziehungen zwischen Zerfallszeit und Lösungsgeschwindigkeit versuchten Schroeter et al. (56) und Jacob (57) zu finden. Riehl (58) stellte fest, daß bei sehr feiner Verteilung des Arzneistoffs in der Tablette die Lösungsgeschwindigkeit unabhängig von der Zerfallszeit ist, während sie bei relativ grober Verteilung eine lineare Funktion zur Zerfallszeit darstellt.

Es ist nicht Aufgabe der vorliegenden Arbeit, diesen Beziehungen nachzugehen, sondern hier soll geklärt werden, inwieweit als Schmiermittel wirksame Tenside die Auflösungsgeschwindigkeit von Pharmaka aus gepreßten Tabletten beeinflussen.

2.1.1. Bestimmungsmethoden der Lösungsgeschwindigkeit

Noyes und Whitney (59) untersuchten die Auflösung von rotierenden Zylindern aus Benzoesäure und Bleichlorid und stellten erstmalig eine Gleichung auf, in der die sich ändernden Konzentrationen als Funktion der Zeit betrachtet wurden:

$$\frac{dc}{dt} = k \cdot (c_s - c) \qquad [10]$$

c = Konzentration zur Zeit t
k = Auflösungskonstante
c_s = Sättigungskonzentration bei der Versuchstemperatur

Erst nach späteren Experimenten wurde die Oberfläche O des Preßlings in der Gleichung berücksichtigt:

$$\frac{dc}{dt} = k_1 \cdot O \cdot (c_s - c) \qquad [11]$$

An der Oberfläche des Festkörpers entsteht bei der Auflösung eine Schicht gesättigter Lösung, deren Schichtdicke oberflächenabhängig ist. Die gemessene

Auflösungsgeschwindigkeit wird durch die Rate bestimmt, mit der die Moleküle durch diese Grenzschicht zwischen Festkörper und Lösungsmittel in die weniger konzentrierte Lösung diffundieren. Nernst (60) versuchte, alle diese sich abwickelnden Reaktionen in die Gleichung einzubeziehen, und Brunner (61) diskutierte das Ficksche Diffusionsgesetz, um eine Beziehung zwischen der Auflösungskonstanten k_1 und dem Diffusionskoeffizienten D des Lösungsmittels aufzustellen:

$$k_1 = D \cdot A/V \cdot h$$

A = Oberfläche der Diffusionsgrenzschicht
V = Lösungsvolumen
h = Dicke der Diffusionsgrenzschicht

Ebenso wie Zusammensetzung und Herstellung des Preßlings (vgl. 2.1.2.) beeinflußt auch das Versuchssystem, z. B. das Lösungsmittel, die Temperatur und Rührintensität, die Lösungsgeschwindigkeit von Wirkstoffen aus Komprimaten. Die Auswirkungen dieser Parameter auf die Gleichung von Noyes und Whitney sind in der Literatur beschrieben (61-68).

Um den Auflösungsvorgang eines Pharmakons aus einer Tablette quantitativ erfassen zu können, muß in der Gleichung für die Lösungsgeschwindigkeit die sich ändernde Oberfläche des Wirkstoffs berücksichtigt werden. Hixson und Crowell (69) formten daher die Noyes-Whitney-Gleichung um:

$$\frac{dm}{dt} = -k_2 \cdot O \cdot (c_s - c) \qquad [12]$$

m = Gewicht der Wirkstoffteilchen zum Zeitpunkt t

Die Konzentration des Wirkstoffs ersetzten sie durch

den Quotienten $\frac{\text{Masse}}{\text{Volumen}}$:

$$V\left(\frac{dm}{dt}\right) = -k_2 \cdot O \cdot (m_s - m_o + m) \qquad [13]$$

m_o = Anfangsgewicht der Teilchen
m_s = Sättigungsgewicht des Lösungsmittels

Unter der Voraussetzung, daß die Partikelform während der Auflösung konstant bleibt, läßt sich folgende Beziehung zwischen Oberfläche und Gewicht finden:

$$O = a \cdot m^{2/3}$$
$$a = 4{,}85/\varrho^{2/3}$$

ϱ = Reindichte der Substanz

Durch Einsetzen und Umformen ergibt sich aus [13] ($m_s - m_o = g$, $a \cdot k_2 = k_1$):

$$V\left(\frac{dm}{dt}\right) = -k_1 \cdot m^{2/3} \, (g + m) \qquad [14]$$

Durch Integration entsteht folgende Gleichung:

$$V \int \frac{dm}{g \cdot m^{2/3} + m^{5/3}} = -k_1 \int dt + C \qquad [15]$$

C = Integrationskonstante

Diese Gleichung wird zwischen den Grenzen t = O bis t und m = m_o bis m integriert, wobei die Konstante C nullgesetzt wird. Unter Verwendung folgender mathematischer Vereinfachungen: $g^{1/3} = b$, $m_o^{1/3} = c$ und $m^{1/3} = x$ erhält man die allgemeingültige Gleichung

$$k_1 \cdot t = \frac{V}{b^2}\left[\sqrt{3} \cdot tg^{-1}\left(\frac{2\sqrt{3}\,(bc-x)}{3b^2+(2c-b)(2x-b)}\right) + 1{,}1513 \log \frac{(b+c)^2(b^2-bx+x^2)}{(b+x)^2(b^2-bc+c^2)}\right] \qquad [16]$$

Sie kann unter bestimmten Voraussetzungen stark vereinfacht werden. In einer derartigen Form diente sie z. B. Parrot (70) für seine Bestimmungsmethode.

Weitere Beiträge zur Auflösungskinetik von Pharmaka aus Komprimaten stammen von Higuchi und Hiestand (71,72), Niebergall (73,74), Levy (75-77), Milosovich (78), Nelson (79,80) und Schroeter (81).

Fuchs, Riemann et al. (82) haben die Auflösungskonstante k als allgemeingültige physikalische Maßzahl für die Lösungsgeschwindigkeit neu definiert. Die Ausgangsgleichung

$$\frac{dm}{dt} = a \cdot O \cdot V_r \qquad [17]$$

m = Gewicht der Wirkstoffteilchen zum Zeitpunkt t

a = Proportionalitätsfaktor

V_r = Lösungsmittelvolumen, das noch Substanz auflösen kann

ist der von Hixson und Crowell [12] analog. Dann wird folgendes vorausgesetzt: Die Oberfläche der Substanz ist proportional einer Potenz n der noch nicht aufgelösten Menge:

$$O = b\,(M - m)^n$$

M = die gesamte Substanzmenge

M wiederum ist proportional einem Anteil f der Sättigungskonzentration c_s bzw. der Löslichkeit L:

$$O = b' \cdot (f \cdot c_s - c)^n = b' \cdot (f \cdot L - c)^n \qquad [18]$$

b,b' = Proportionalitätsfaktoren

f ergibt sich aus der gesamten Substanzmenge, der Löslichkeit und dem Lösungsmittelvolumen:

$$f = \frac{M}{V \cdot L}$$

Während des Lösungsvorgangs ist das Lösungsmittel nicht gesättigt, und das gesamte Lösungsmittelvolumen läßt sich auffassen als die Summe eines gesättigten Teils $\frac{m}{L}$ und eines freien Teils, in dem keine Substanz gelöst ist, V_r.

$$V_r = V - \frac{m}{L} = V \cdot (1 - \frac{c}{L}) = \frac{V}{L} (L - c) \qquad [19]$$

Aus [17], [18] und [19] ergibt sich ($a \cdot b' = k$):

$$\frac{dm}{dt} = k \cdot (f \cdot L - c)^n \cdot \frac{V}{L} \cdot (L - c)$$

$$\frac{dc}{dt} = \frac{k}{L} \cdot (f \cdot L - c)^n \, (L - c) \qquad [20]$$

Wird bei den Versuchen soviel Substanz eingesetzt, wie sich der Löslichkeit entsprechend auflösen kann, wird $f = 1$. Die Integration von [20] ergibt dann:

$$\frac{1}{(L - c)^n} = \frac{n \cdot k}{L} \cdot t + \frac{1}{L^n} \qquad [21]$$

Nimmt man an, daß die Oberfläche während des gesamten Lösungsvorganges proportional der ersten Potenz der ungelösten Substanzmenge ist, geht [21] über in

$$\frac{1}{c} = \frac{1}{k \cdot L} \cdot \frac{1}{t} + \frac{1}{L} \qquad [22]$$

Bei der graphischen Darstellung, $\frac{1}{c}$ gegen $\frac{1}{t}$ aufgetragen, ergibt sich eine Gerade mit dem Ordinatenabschnitt $\frac{1}{L}$, dem Abszissenabschnitt $-k$ und der Steigung $\operatorname{tg} \alpha = \frac{1}{k \cdot L}$.

Der k-Wert läßt sich auch numerisch auswerten. Gemäß der Regressionsrechnung erhält man als Steigung für die Gerade in Gleichung [22], wenn $\frac{1}{L}$ bekannt ist:

$$\operatorname{tg} \alpha = \frac{\sum_{i=1}^{m} \frac{1}{t_i} \left(\frac{1}{c_i} - \frac{1}{L} \right)}{\sum_{i=1}^{m} \left(\frac{1}{t_i} \right)^2}$$

und somit für k

$$k = \frac{\sum_{i=1}^{m} \left(\frac{1}{t_i}\right)^2}{L \cdot \sum_{i=1}^{m} \frac{1}{t_i}\left(\frac{1}{c_i} - \frac{1}{L}\right)} \qquad [23]$$

Mit Hilfe dieses k-Wertes wird der gesamte Lösungsvorgang durch eine Zahl charakterisiert. Die Methode zur Bestimmung dieser Größe eignet sich besonders gut für schwerlösliche Arzneistoffe. Sie wird daher für die vorliegenden Untersuchungen verwendet.

2.1.2. Beeinflussung der Lösungsgeschwindigkeit

Um den alleinigen Einfluß der verwendeten Tenside auf die Wirkstofffreigabe ermitteln zu können, müssen die im folgenden ausgeführten Beeinflussungsmöglichkeiten eliminiert werden.

2.1.2.1. Durch die Tablettenrezeptur

Neben Kristallmodifikation (83,84), Löslichkeit und chemischem Aufbau beeinflußt die Kristalloberfläche und damit die Kornverteilung eines Pharmakons die Lösungsgeschwindigkeit und Resorption. Diese Tatsache ist schon länger bekannt (85,86) und wurde auch in neuerer Zeit weiter untersucht (82,87-89).

Art und Menge der verwendeten Hilfsstoffe beeinflussen ebenfalls die Lösungsgeschwindigkeit des Wirkstoffs. Abgesehen von eventuellen chemischen oder physikalischen Inkompatibilitäten der Arzneisubstanz mit den Hilfsstoffen können beispielsweise Bindemittel, wie Gelatine (90), Gummi arabicum, oder besonders stark hydrophobe Gleitmittel, wie Magnesiumstearat (5,90), Paraffine etc. die Lösungsgeschwindigkeit verringern.

Fuchs (91) untersuchte die Frage, ob sich Arzneistoffe schneller aus granulat- oder pulvergepreßten Tabletten herauslösen. Die von ihm verwendete Modellsubstanz Cyproteronazetat[+)] wurde in mikronisierter und nicht mikronisierter Form mit Hilfsstoffen zu Tabletten verpreßt. Die Wirkstoff/Hilfsstoffverhältnisse betrugen 1 : 1,8 und 1 : 12. Die Lösungsgeschwindigkeitskonstanten der Granulatpressungen waren in allen Fällen größer als die der Pulverpressungen gleicher Zusammensetzung. Die schnellere Wirkstofffreigabe aus granulatgepreßten Tabletten ist darauf zurückzuführen, daß die Wirkstoffkristalle durch das Einbetten in ein Granulat, das sich plastischer als ein Pulver verhält, vor dem Preßdruck besser geschützt werden. Bei pulvergepreßten Tabletten können die Kristalle, vor allem, wenn sie in mikronisierter Form vorliegen, unter der Einwirkung des Preßdrucks ihre Fließgrenze überschreiten und zusammensintern. Die dadurch entstehende kleinere Oberfläche verringert die Lösungsgeschwindigkeit. Bei granulatgepreßten Tabletten tritt dieses Phänomen nur auf, wenn der Hilfsstoffanteil zu klein ist. Auch dann ist die Verringerung der Lösungsgeschwindigkeit aufgrund des plastischen Verhaltens des Granulates weniger ausgeprägt als bei pulvergepreßten Tabletten.

Finholt et al. (92) kamen bei einer Reihe von Substanzen zu ähnlichen Ergebnissen.

2.1.2.2. Beeinflussung der Lösungsgeschwindigkeit durch den Tablettiervorgang

Daß der Preßdruck in hohem Maße die physikalischen Eigenschaften der Tabletten beeinflußt, ist bekannt (22,29,31,93). Fuchs (91) untersuchte die Abhängigkeit der Lösungsgeschwindigkeitskonstanten einiger Rezepturen vom Tablettierdruck. Am Beispiel des Cyproteronazetats konnte er zeigen, daß bei Ver-

---

[+)] Cyproteron = 6-Chlor-17-acetoxy-1,2α-methylen-4,6-pregnadien-3,20-dion

wendung von mikronisierter Substanz die Lösungsgeschwindigkeitskonstanten bis zu einem bestimmten Preßdruck abfallen und bei höheren Preßdrucken wieder ansteigen. Die Größe des Abfalls und Anstiegs ist abhängig von der Art der Pressung, z. B. Pulver- oder Granulatpressung, und dem Wirkstoff/Hilfsstoffverhältnis.

Bei der Untersuchung von Rezepturen mit nicht mikronisiertem Wirkstoff konnte eine Abhängigkeit der Lösungsgeschwindigkeit vom Preßdruck nicht nachgewiesen werden.

2.2. Eigenschaften der Tenside in Grenzflächen

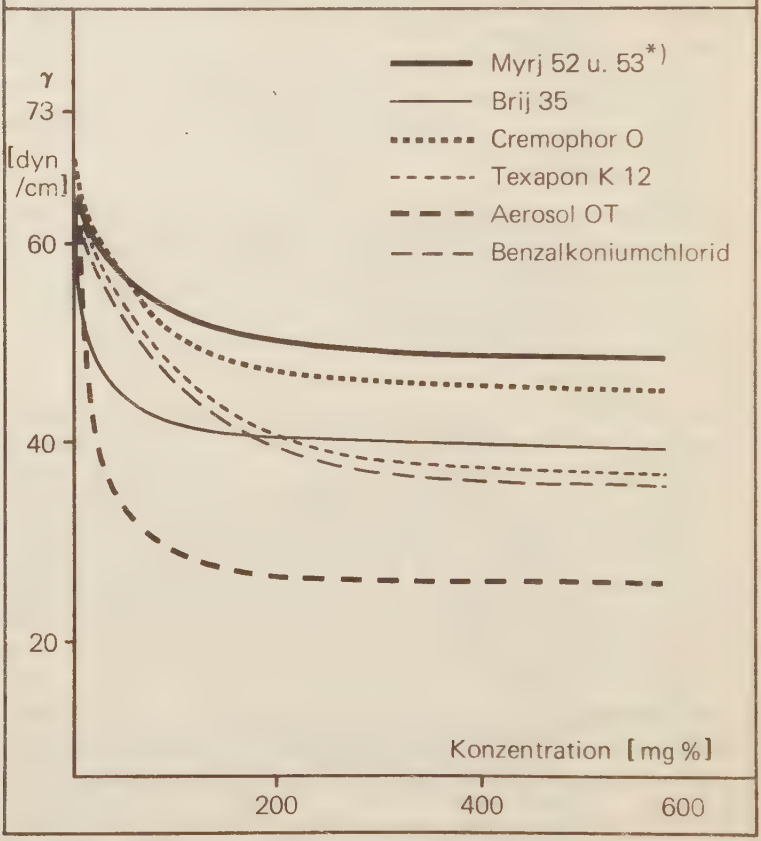
Das auffallendste Merkmal der Tenside ist ihre Fähigkeit, sich an der Grenzfläche von Flüssigkeiten anzureichern und deren Grenzflächenspannung zu erniedrigen. Diese in dem chemischen Aufbau begründete Tatsache wird auf allen Anwendungsgebieten der Tenside ausgenutzt.

Viele bei der Tablettierung verwendete Arznei- und Hilfsstoffe besitzen ausgeprägt hydrophobe Eigenschaften, die beim Pressen der Tabletten Schwierigkeiten bereiten, indem sie z. B. die Aggregiereigenschaften von Bindemittellösungen herabsetzen. Hydrophobe Substanzen können auch die physikalischen Eigenschaften von Tabletten verschlechtern, vor allem nach langer Lagerung. Zur Verkürzung der Zerfallszeit von Tabletten lipophiler Granulate schlugen einige Autoren (94-97) die Verwendung von Tensiden vor.

Der resorptionsfördernde Effekt grenzflächenaktiver Stoffe ist seit langem bekannt (98,99).

Der Einfluß von Tensiden, die in galenischen Zubereitungen verarbeitet sind, auf die Wirkstofffreigabe in vitro ist erst in letzter Zeit Gegenstand von Untersuchungen geworden (5,100). Zur in-vitro-Charak-

Abb. 8: Grenzflächenspannung von Tensiden (20° C)



*) Chemische Bezeichnung der Tenside s. Tab. 1

terisierung der Wirkstofffreigabe aus oralen Arzneizubereitungen eignet sich die Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeit. Je stärker ein Tensid die Grenzflächenspannung einer Flüssigkeit erniedrigt, desto größer wird sein Einfluß auf die Lösungsgeschwindigkeit sein.

Die Grenzflächenspannung von Flüssigkeiten ist nach einer Reihe von Methoden meßbar (101,102). Die in Abb. 8 enthaltenen Werte für die Grenzflächenspannungen wäßriger Tensidlösungen in Abhängigkeit von der Konzentration sind mit dem Interfacial-Tensiometer, Nr. 8501 der Firma A. Krüss, bestimmt. Messungen in 0,1 normaler Salzsäure ergeben dieselben Werte. Tegin ist in Wasser von 20° C nur zu 10 mg% löslich. Eine Lösung dieser Konzentration zeigt gegenüber reinem Wasser eine um 5 dyn/cm geringere Grenzflächenspannung. Die grenzflächenaktivsten Substanzen sind Aerosol OT, Texapon K 12 und Benzalkoniumchlorid.

Mit steigender Tensidkonzentration nimmt die Oberflächenspannung stetig ab, um von einer für jedes Tensid charakteristischen Konzentration an, der kritischen Mizellkonzentration, annähernd konstant zu bleiben. Die Mizellbildung oberhalb der kritischen Mizellkonzentration ist ein weiteres Verhaltensphänomen der Tenside in Flüssigkeiten. Man unterscheidet, je nach der Art der Anordnung der einzelnen Tensidmoleküle, sphärische und laminare Mizellen (103). Über ihren molekularen Bau können auch mit elektronenoptischen Methoden noch keine einwandfreien Aussagen gemacht werden (104). Elworthy et al. stellten fest, daß Mizellbildung und chemischer Aufbau des Tensids zusammenhängen: Je größer der hydrophobe Anteil eines Tensidmoleküls ist, desto eher ist in Lösungen die kritische Mizellkonzentration erreicht (105,106).

2.3. Solubilisierende Eigenschaften der Tenside bei schwerlöslichen Wirkstoffen

Bei ungenügender oder fehlender Wasserlöslichkeit einer Substanz kann man auf zwei Wegen die Verbindung hydrophilieren.

1. Einbau hydrophiler Gruppen, z. B. -OH, -COOH, $-CONH_2$ etc. Hierbei wird jedoch die chemische Struktur der Substanz und damit oft die pharmakologische Wirkung verändert.

2. Solubilisierung, entweder durch Komplexbildner, wie Natriumbenzoat, Harnstoff, Urethan, Aminosäuren etc. oder durch echte Solubilisatoren, wie Tenside. Die Solubilisationsfähigkeit der Tenside beruht auf der Ausbildung von Mizellen.

2.3.1. Auswahl der Wirkstoffe

Aus der Stoffklasse der Steroidhormone werden drei Modellsubstanzen ausgewählt: Fluocortolontrimethylazetat[+)], α-Progesteron[++)], Dexamethason[+++)]. Die Steroide eignen sich wegen ihrer chemischen Einheitlichkeit und ihrer relativ geringen Löslichkeit gut für die vorliegenden Untersuchungen. Da sie wegen ihres hohen therapeutischen Effekts auch oral niedrig dosiert werden, ist ihre gesicherte Freigabe aus Tabletten besonders wichtig. Alle drei Substanzen werden in einheitlicher Kristallmodifikation verwendet.

[+)] Fluocortolon = 6α-Fluor-11β,21-dihydroxy-16α-methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion

[++)] Progesteron = Δ^4-Pregnen-3,20-dion

[+++)] Dexamethason = 9α-Fluor-11β,17α,21-trihydroxy-16α-methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion

2.3.2. Bestimmung der Löslichkeiten

Für die Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeitskonstanten nach Fuchs, Riemann et al. (82) wird der genaue Wert für die Löslichkeiten der Wirkstoffe benötigt. Es ist zweckmäßig, die Löslichkeiten unter denselben apparativen Bedingungen wie die Lösungsgeschwindigkeiten für jede Substanz neu zu bestimmen. Zur quantitativen Bestimmung des gelösten Hormons wird die Lösung direkt in 0,1 normaler Salzsäure spektrophotometriert. Dazu ist die Ermittlung der UV-Absorptionsmaxima und das Aufstellen von Eichkurven erforderlich (Abb. 9-14). Es ergeben sich folgende Löslichkeiten:

Fluocortolontrimethylazetat	2,65 µg/ml
Progesteron	10,10 µg/ml
Dexamethason	97,00 µg/ml

2.3.3. Solubilisationsuntersuchungen

Bei der Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeit wird soviel Lösungsmittel für die vorgegebene Wirkstoffmenge eingesetzt, wie der theoretischen Löslichkeit des Wirkstoffs im Lösungsmittel entspricht. Jede der Wirkstofftabletten enthält 5 mg Hormon und 0,24 mg Schmiermittel. Für ca. zwei Liter 0,1 normale Salzsäure sind eine Tablette mit Fluocortolontrimethylazetat, vier Tabletten mit Progesteron und 40 Tabletten mit Dexamethason erforderlich. Die Tensidkonzentrationen der wirkstoffgesättigten Lösungen betragen dann beim Fluocortolontrimethylazetat 0,013 mg%, beim Progesteron 0,047 mg% und beim Dexamethason 0,48 mg%. In den folgenden Untersuchungen soll festgestellt werden, ob diese Tensidkonzentrationen ausreichen, um die Löslichkeit der Hormone zu erhöhen. Theoretische Überlegungen sprechen dagegen, da bei diesen Konzentrationen noch keine Mizellbildung der Tensidmoleküle eintritt, die eine Solubilisation der Wirkstoffe ermöglicht. Untersucht werden die ionogenen Tenside Texapon K 12 und Benz-

Abb. 9: Extinktion von Fluocortolontrimethylazetat

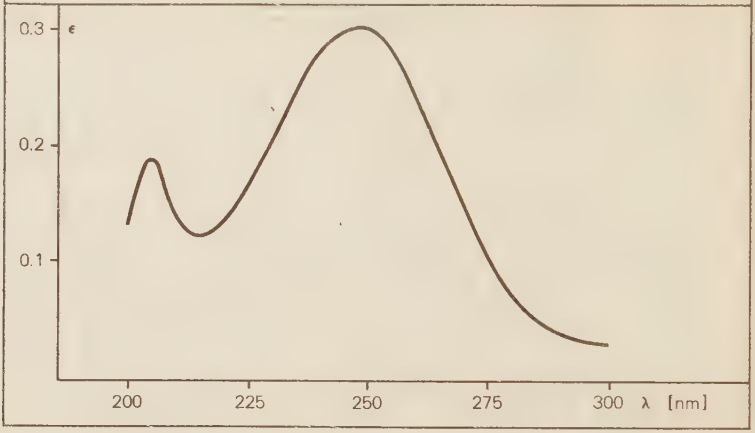


Abb. 10 Eichkurve von Fluocortolontrimethylazetat bei 246 nm (4,000 cm Küvette)

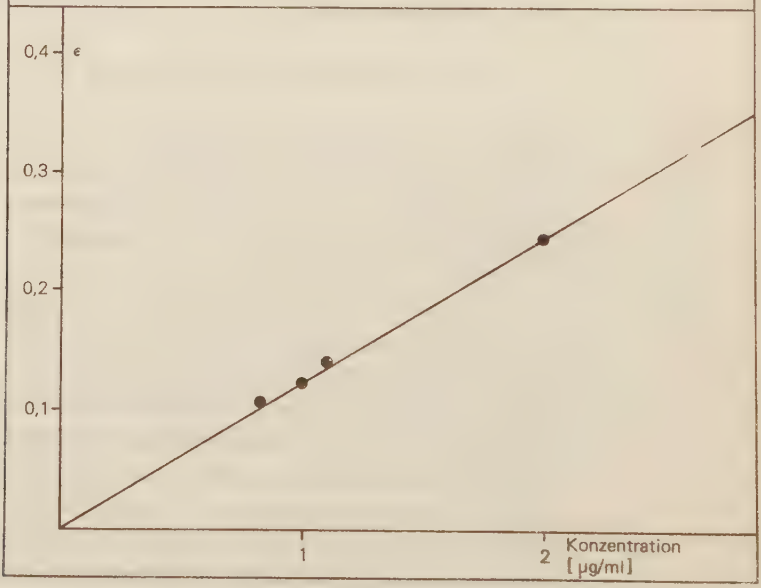


Abb. 11: Extinktion von Progesteron

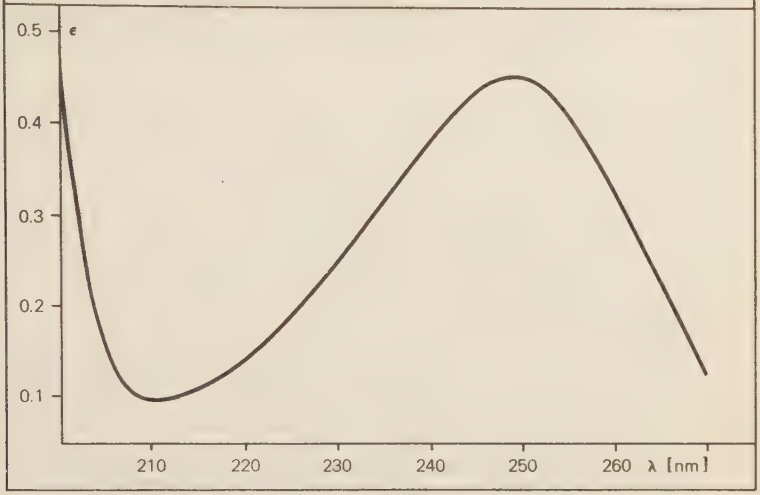


Abb. 12 Eichkurve von Progesteron bei 249 nm (1,000 cm Küvette)

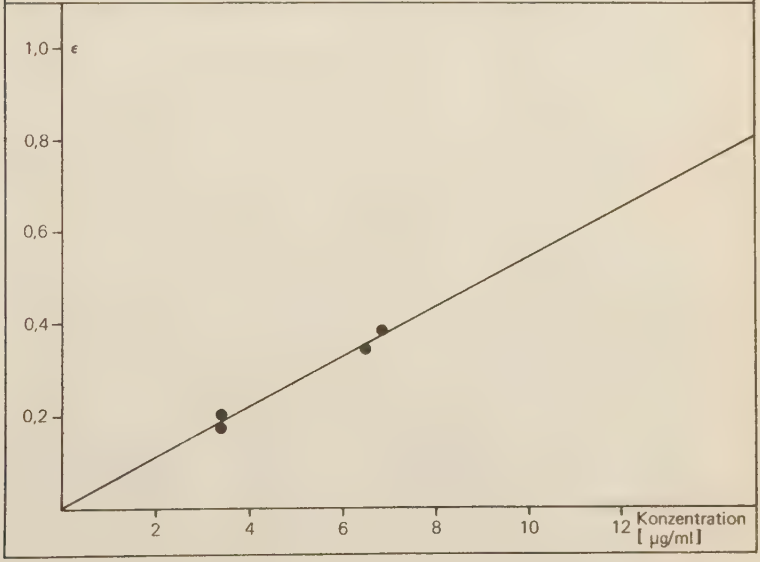


Abb. 13: Extinktion von Dexamethason

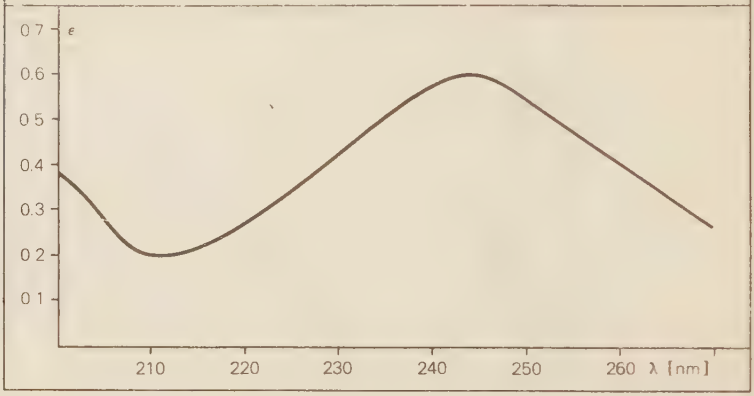
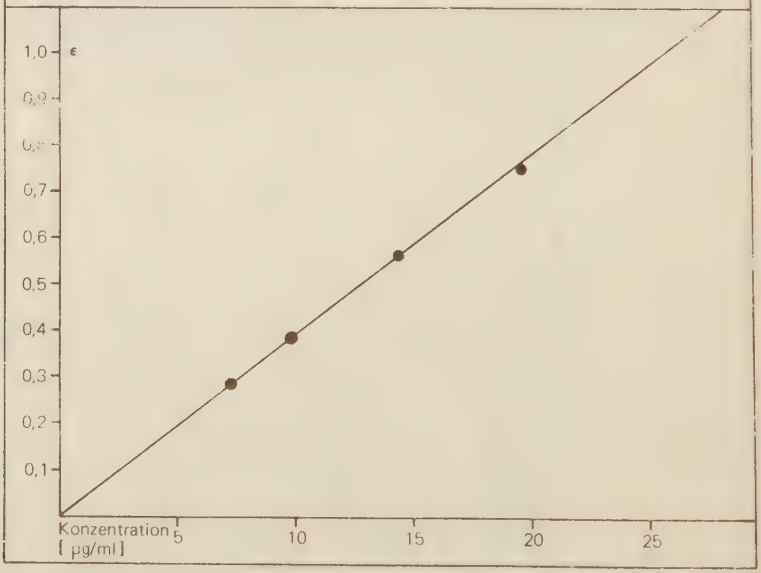


Abb. 14 Eichkurve von Dexamethason bei 242 nm (1,000 cm Kuvette)



alkoniumchlorid, sowie das nichtionogene Tensid Tegin. Hostaphat KW 340 N ist wasserunlöslich und kann daher nicht lösungsvermittelnd wirken.

Die Untersuchungen ergeben, daß die Löslichkeit aller drei Steroide, auch bei einer Vermehrung des Tensidanteils um das Zehnfache, nicht erhöht wird. Diese Tatsache schließt trotzdem eine positive Wirkung der Tenside, einschließlich des Hostaphat KW 340 N, auf die Lösungsgeschwindigkeit der Wirkstoffe nicht aus. Levy (5) führte die beschleunigte Wirkstofffreigabe durch Natriumlaurylsulfat nicht auf eine Solubilisation durch Mizellbildung zurück. Er stellte fest, daß schon bei sehr geringer Konzentration der Benetzungseffekt des Natriumlaurylsulfats ausreicht, um dem Lösungsmittel eine bessere Penetration in die Tablettenmasse zu ermöglichen. Dadurch wird die Auflösungsgeschwindigkeit erhöht.

2.4. Der Einfluß von Tensiden auf die Lösungsgeschwindigkeit

2.4.1. Eigenschaften der für die Untersuchungen hergestellten Wirkstofftabletten

Das Standardgranulat (s. S.93) dient qualitativ und quantitativ als Vorlage für die Herstellung des Wirkstoffgranulates, nur wird bei diesem der entsprechende Milchzuckeranteil durch den Wirkstoff ersetzt. Die Wirkstoffe werden in mikronisierter Form verarbeitet. Ihre spezifische Oberfläche, mit dem Blaine-Gerät gemessen, beträgt 20 000 cm^2/g. Aufgrund der kristallogenen Unterschiede zwischen Modellsubstanz und Milchzucker macht sich die veränderte Zusammensetzung der Granulate in den Eigenschaften der Tabletten bemerkbar. Kleinerer Durchmesser und geringeres Gewicht der Tabletten (vgl. S. 98) verändern zusätzlich Ausstoßkraft, Härte und Zerfallszeit der gepreßten Tabletten.

83 Zur Verarbeitung der Tenside als Schmiermittel s. S.97.

Tab. 25: Eigenschaften der Wirkstofftabletten (Preßdruck 2000 kp/cm^2)

Rezeptur		Ausstoßkraft (kp/cm^2)	Härte (kg)	Zerfallszeit (min)
Wirkstoff	Schmiermittel			
Fluocortolon-trimethylazetat	Magnesiumstearat	24,7 ±2%	2,8 ±4%	1,79 ±6%
	Hostaphat[+)] KW 340 N	34,9 ±1%	4,0 ±4%	1,58 ±7%
	Tegin[+)]	28,3 ±2%	5,1 ±3%	1,42 ±6%
	Tegin + Texapon K 12[+)]	32,1 ±1%	3,8 ±3%	1,67 ±8%
	Tegin + Benzalkoniumchlorid	29,7 ±2%	3,4 ±5%	1,45 ±5%
Progesteron	Magnesiumstearat	32,4 ±2%	2,9 ±4%	1,33 ±6%
	Hostaphat[+)] KW 340 N	25,7 ±3%	2,4 ±5%	2,03 ±4%
	Tegin[+)]	18,3 ±3%	3,8 ±3%	1,17 ±4%
	Tegin + Texapon K 12[+)]	20,6 ±2%	2,3 ±6%	1,75 ±4%
	Tegin + Benzalkoniumchlorid	24,2 ±3%	1,6 ±7%	1,23 ±5%
Dexamethason	Magnesiumstearat	31,4 ±2%	3,1 ±8%	1,75 ±5%
	Hostaphat[+)] KW 340 N	35,0 ±1%	2,1 ±7%	1,83 ±5%
	Tegin[+)]	24,2 ±2%	4,1 ±3%	1,25 ±8%
	Tegin + Texapon K 12[+)]	30,8 ±3%	2,5 ±5%	1,75 ±4%
	Tegin + Benzalkoniumchlorid	32,6 ±2%	2,0 ±6%	2,30 ±3%

[+)] Chemische Bezeichnung der Tenside s. Tab. 1

Die in Tab. 25 enthaltenen Werte sind Mittelwerte aus 60 Messungen für die Ausstoßkraft und aus je 15 Messungen für Härte und Zerfallszeit der Tabletten.

2.4.2. Ergebnisse der durchgeführten Untersuchungen

In den vorliegenden Untersuchungen soll festgestellt werden, wie groß der Einfluß nichtionogener und ionogener Tenside auf die Lösungsgeschwindigkeit ist gegenüber dem Einfluß des Magnesiumstearats.

1. Als nichtionogene Tenside werden Hostaphat KW 340 N und Tegin untersucht und die Ergebnisse denen des Magnesiumstearats gegenübergestellt. In den Abb. 15-17 sind die Auflösungsfunktionen der neun Rezepturen graphisch dargestellt. Aufgetragen wird die reziproke Konzentration gegen die reziproke Zeit. Die Werte für die Konzentration sind Mittelwerte aus je sechs Ansätzen. Die Lösungsgeschwindigkeitskonstanten werden mit Hilfe der Regressionsrechnung aus je sechs Ansätzen berechnet. Durch diese numerische Auswertung der einzelnen Punkte der Auflösungsfunktion wird die Gerade ermittelt, die die Gleichung [22] erfüllt (s. S. 72). Die Gerade ist definiert durch den Ordinatenabschnitt $\frac{1}{L}$ und den Abszissenabschnitt -k. Die Methode der numerischen Auswertung ist berechtigt, solange die einzelnen Punkte mehr oder weniger stark um die theoretische Gerade streuen. Weichen die Punkte aber in einer bestimmten Form von einer Geraden ab, so ist die numerische Auswertung unzweckmäßig. Die Abweichungen enthalten zusätzliche Informationen über den Lösungsvorgang (82).

Die k-Werte der Rezepturen sind in Tab. 26 zusammengestellt. Je größer die Steigungen der Geraden (Abb. 15-17), desto kleiner sind die Lösungsgeschwindigkeitskonstanten. Je kleiner der k-Wert, desto langsamer erfolgt die Wirkstofffreigabe.

Abb. 15 Die Lösungsgeschwindigkeit von
Fluocortolontrimethylazetat aus drei verschiedenen Rezepturen

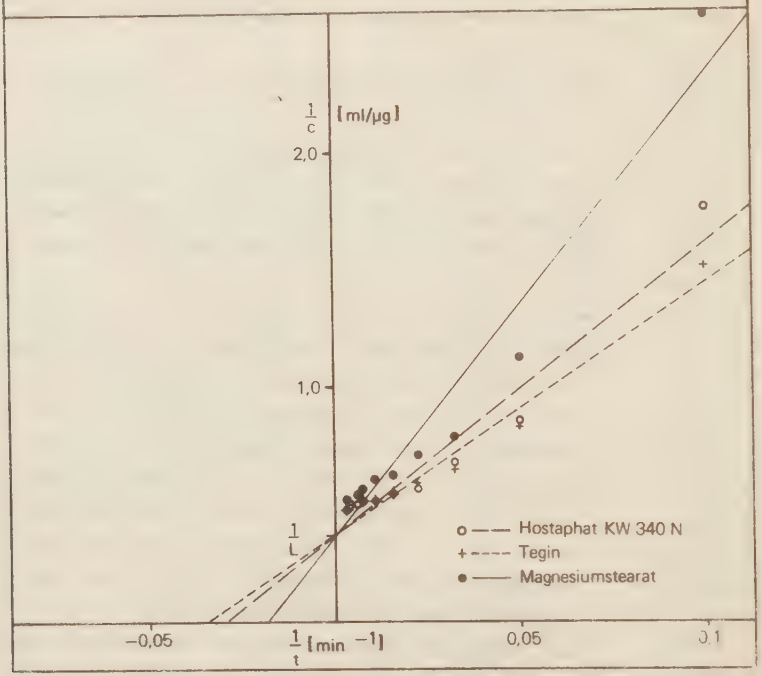


Abb. 16 Die Lösungsgeschwindigkeit von
Progesteron aus drei verschiedenen Rezepturen

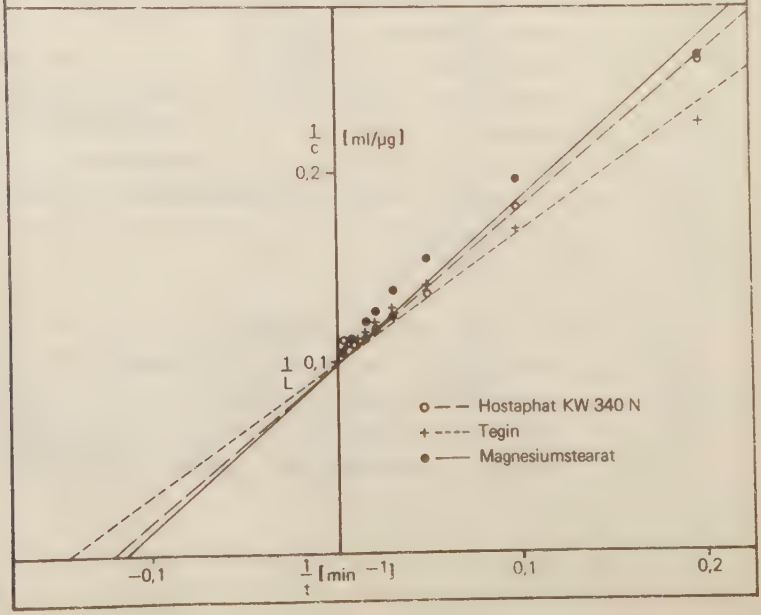
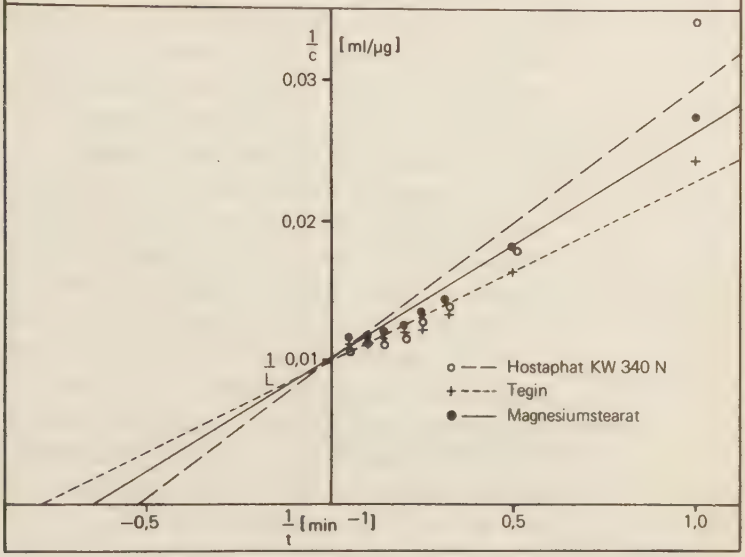


Abb. 17 Die Lösungsgeschwindigkeit von Dexamethason aus drei verschiedenen Rezepturen



Tab. 26
Die Lösungsgeschwindigkeitskonstanten der untersuchten Rezepturen

Rezeptur		
Wirkstoff	Schmiermittel	k-Wert (min^{-1})
Fluocortolon-trimethylazetat	Magnesiumstearat	$1{,}88 \cdot 10^{-2}$
	Hostaphat KW 340 N	$2{,}97 \cdot 10^{-2}$
	Tegin	$3{,}47 \cdot 10^{-2}$
Progesteron	Magnesiumstearat	$11{,}50 \cdot 10^{-2}$
	Hostaphat KW 340 N	$12{,}20 \cdot 10^{-2}$
	Tegin	$14{,}60 \cdot 10^{-2}$
Dexamethason	Magnesiumstearat	$62{,}80 \cdot 10^{-2}$
	Hostaphat KW 340 N	$50{,}80 \cdot 10^{-2}$
	Tegin	$78{,}50 \cdot 10^{-2}$

2. Die Wirkung ionogener Tenside auf die Lösungsgeschwindigkeit wird am Beispiel von Texapon K 12 und Benzalkoniumchlorid untersucht. Beide Substanzen sind sehr grenzflächenaktiv (vgl. Abb. 8). Texapon K 12 hat nur einen geringen, Benzalkoniumchlorid keinen Schmiereffekt. Deshalb enthalten die beiden Rezepturen zusätzlich gleiche Anteile an Tegin. Die Untersuchungen sollen auf diese Weise zeigen, ob die positive Wirkung von Tegin auf die Lösungsgeschwindigkeit (Tab. 26) durch Zusatz stark grenzflächenaktiver Substanzen weiter erhöht werden kann. In den Abb. 18 - 20 sind die Auflösungsfunktionen der Rezepturen einschließlich der Magnesiumstearatrezeptur graphisch dargestellt. Die Werte sind Mittelwerte aus je sechs Ansätzen. Die k-Werte zur Konstruktion der Geraden sind numerisch berechnet und in Tab. 27 zusammengestellt.

Abb. 18 Die Lösungsgeschwindigkeit von Fluocortolontrimethylazetat aus drei verschiedenen Rezepturen

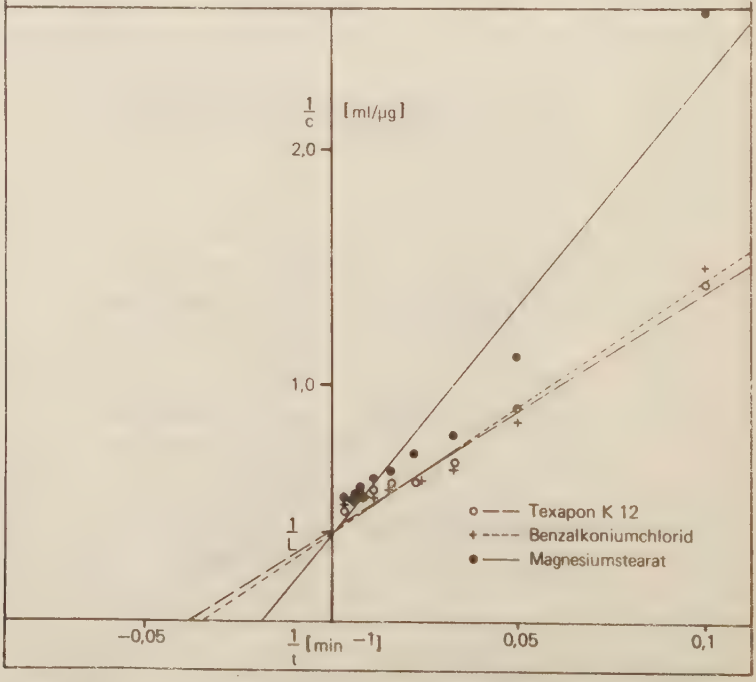


Abb. 19 Die Lösungsgeschwindigkeit von Progesteron aus drei verschiedenen Rezepturen

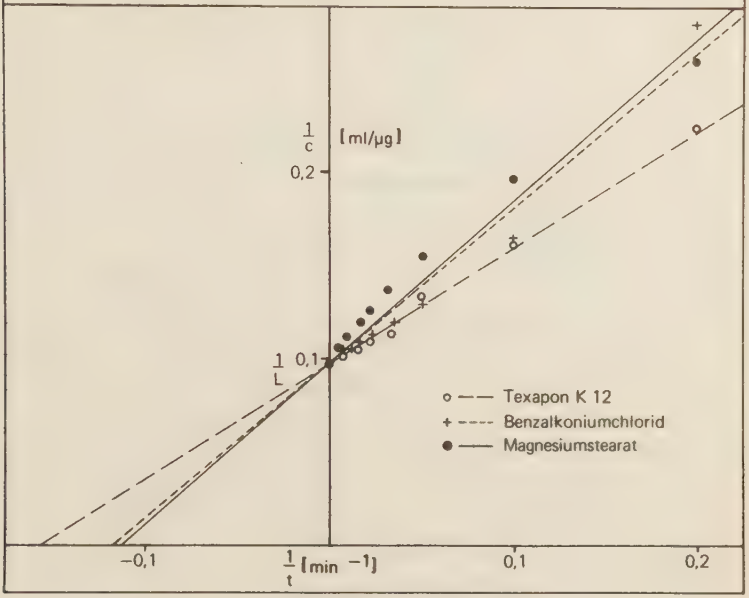
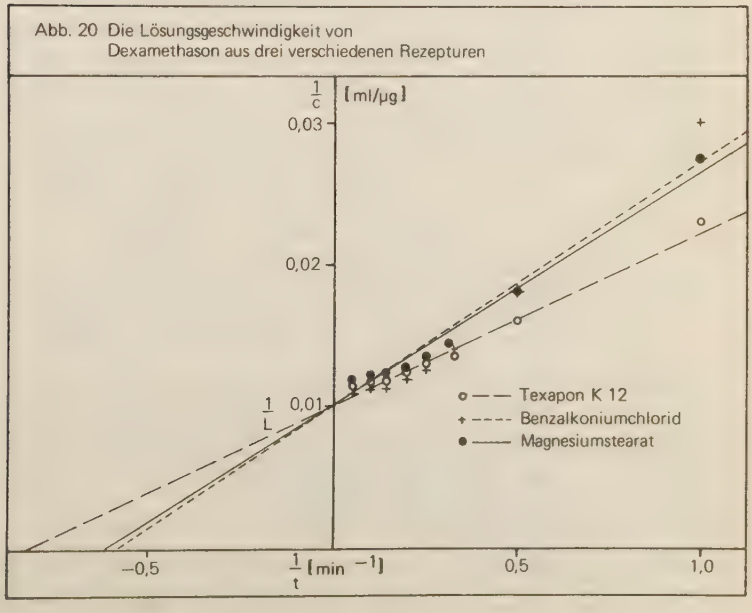


Abb. 20 Die Lösungsgeschwindigkeit von Dexamethason aus drei verschiedenen Rezepturen



Tab. 27
Die Lösungsgeschwindigkeitskonstanten der untersuchten Rezepturen

Rezeptur		
Wirkstoff	Schmiermittel	k-Wert (min^{-1})
Fluocortolon-trimethylazetat	Magnesiumstearat	$1{,}88 \cdot 10^{-2}$
	Texapon K 12	$3{,}67 \cdot 10^{-2}$
	Benzalkoniumchlorid	$3{,}46 \cdot 10^{-2}$
Progesteron	Magnesiumstearat	$11{,}50 \cdot 10^{-2}$
	Texapon K 12	$15{,}70 \cdot 10^{-2}$
	Benzalkoniumchlorid	$11{,}80 \cdot 10^{-2}$
Dexamethason	Magnesiumstearat	$62{,}80 \cdot 10^{-2}$
	Texapon K 12	$82{,}80 \cdot 10^{-2}$
	Benzalkoniumchlorid	$59{,}20 \cdot 10^{-2}$

2.4.3. Diskussion der Untersuchungsergebnisse

Wie aus den Abb. 15-17 und Tab. 26 hervorgeht, erhöht Tegin bei allen drei Modellsubstanzen die Lösungsgeschwindigkeit gegenüber Magnesiumstearat, am deutlichsten bei Fluocortolontrimethylazetat. Dieses Hormon ist am schwersten in Wasser löslich. Auch Hostaphat KW 340 N erhöht die Lösungsgeschwindigkeit von Fluocortolontrimethylazetat gegenüber Magnesiumstearat. Die Lösungsgeschwindigkeit von Progesteron wird geringfügig erhöht, während die Wirkstofffreigabe des gutlöslichen Dexamethasons durch Hostaphat KW 340 N gegenüber Magnesiumstearat verzögert erfolgt. Bei sehr schwerlöslichen Arzneistoffen reicht die Benetzungsfähigkeit des Tensids aus, um eine schnellere Wirkstofffreigabe gegenüber Magnesiumstearat zu erzielen. Bei leichter löslichen Substanzen wirkt das in Wasser unlösliche Tensid hemmend auf die Wirkstofffreigabe.

Die Abb. 18-20 und Tab. 27 zeigen, daß durch die Verwendung des anionaktiven Tensids Texapon K 12

keine signifikant größeren k-Werte als mit Tegin erhalten werden. Das kationaktive Benzalkoniumchlorid zeigt trotz seiner Wasserlöslichkeit ähnliche Eigenschaften wie Hostaphat KW 340 N. Bei dem in Wasser schwerlöslichen Fluocortolontrimethylazetat bewirkt es keine zusätzliche Erhöhung der Lösungsgeschwindigkeit gegenüber Tegin. Bei Progesteron und Dexamethason kompensiert Benzalkoniumchlorid den positiven Einfluß des Tegins auf die Lösungsgeschwindigkeit, so daß die k-Werte dieser Rezepturen denen der Magnesiumstearatrezepturen entsprechen. Diese Tatsache läßt sich nicht erklären. Die Wirkstoffe zersetzen sich während des Lösungsvorgangs unter dem Einfluß von Benzalkoniumchlorid nicht, wie dünnschichtchromatographisch nachgewiesen werden kann. Die Grenzflächenaktivität des kationaktiven Benzalkoniumchlorids in höheren Konzentrationen wird in 0,1 normaler Salzsäure, trotz Zurückdrängung der Dissoziation durch eine starke Säure, nicht verringert (s. S. 77). Es ist zu erwarten, daß auch der Benetzungseffekt des Benzalkoniumchlorids in niedrigeren Konzentrationen durch 0,1 normale Salzsäure nicht verschlechtert wird. Die Bildung von unlöslichem und damit unwirksamem Benzalkoniumstearat aus Benzalkoniumchlorid und dem im Tegin in geringer Menge vorhandenen Kaliumstearat ist ebenfalls auszuschließen, da sich in 0,1 normaler Salzsäure aus Kaliumstearat die unlösliche Stearinsäure bildet, bevor das Löslichkeitsprodukt von Benzalkoniumstearat überschritten wird.

Die Ergebnisse zeigen, daß durch Verwendung des nichtionogenen Tensids Tegin die Lösungsgeschwindigkeit von Wirkstoffen erhöht werden kann.

Die für die Untersuchungen verwendete Bewertungsmethode der Lösungsgeschwindigkeit ist geeignet, die Auswahl von optimalen Tablettenrezepturen hinsichtlich der Wirkstofffreigabe zu treffen. Eine derartige Optimierung von Tablettenrezepturen ist
91 nicht nur durch Variation der Schmiermittel möglich,

sondern auch durch Veränderung anderer Faktoren, zum Beispiel der Änderung des Wirkstoff/Hilfsstoffverhältnisses oder des Tablettiervorgangs (vgl. 2.1.2.). Eine weitere Möglichkeit wäre der Einsatz von Bindemitteln mit lösungsgeschwindigkeitserhöhenden Eigenschaften. Auf diese Weise könnten Substanzen wie Gummi arabicum, Gelatine etc. ersetzt werden, die zum Teil unkontrollierbar die Wirkstofffreigabe beeinflussen.

1. Zusammensetzung und Normierung des Standardgranulates

Für die Untersuchungen der Tenside auf ihre Schmierwirkung wurde ein Klebstoff-Preßgranulat hergestellt, das folgende Zusammensetzung hatte:

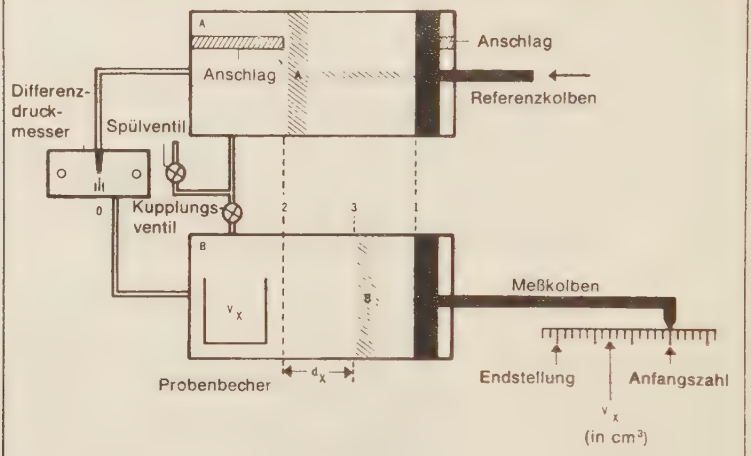
Milchzucker DIN 30	66,667 %
Maisstärke	30,000 %
p-Hydroxybenzoesäure-methylester	0,022 %
p-Hydroxybenzoesäure-propylester	0,011 %
Polyvinylpyrrolidon	3,300 %
H_2O	q. s.

Das Mischen und Kneten erfolgte maschinell mit dem Gerät "Multi-Homo" Typ MH 10 C - 888 der Firma Brogli & Co. Granuliert und egalisiert wurde mit dem Gerät der Firma Erweka Apparatebau GmbH., Typ FGS Nr. 15016, durch Siebe mit den Maschenweiten 2,5 mm und 1,5 mm.

Die relative Feuchte des Granulates wurde mit dem Hygroskop der Firma Sina AG gemessen, der absolute Wassergehalt durch azeotrope Destillation mit Xylol bestimmt.

Für die Bestimmung der Reindichte wurde das echte Volumen des Granulates mit dem Beckman-Luftvergleichs-Pyknometer Modell 930 gemessen (Abb. 21). Das Pyknometer besitzt zwei völlig gleiche Zylinder mit den dazugehörigen Kolben A und B. Bringt man in den Zylinder B ein Meßobjekt mit dem gesuchten Volumen V_x, dann ist der Druck in den beiden Seiten ungleich und muß durch Verschieben des Kolbens B

Abb. 21 Aufbau des Beckman-Luftvergleichs-Pyknometers



ausgeglichen werden. Diese Verschiebungsstrecke d_x ist dem gesuchten Volumen direkt proportional.

Zur Bestimmung der scheinbaren Dichte wurde das Volumen der Probe mit dem Quecksilber-Pyknometer gemessen (Abb. 22). Das Volumen V_x der Probe ergibt sich aus der Gleichung

$$V_x = \frac{m_{Hg} - m_{Hg+x}}{\varrho_{Hg}} \qquad [24]$$

m_{Hg} = Gewicht des mit Quecksilber gefüllten Pyknometers

m_{Hg+x} = Gewicht des mit Quecksilber + Probe gefüllten Pyknometers

ϱ_{Hg} = Dichte des Quecksilbers (= 13,55 g/ml)

Die Bestimmung der spezifischen Oberfläche von Pulvern erfolgte mit dem Blaine-Gerät (107,108), Abb. 23. Bei der Messung wird die Zeit ermittelt, in der ein bestimmtes Luftvolumen die Probe mit vorgeschriebener Porosität durchströmt. Die erhaltenen Werte vergleicht man mit denen der Eichsubstanz. In diesem Relativverfahren errechnet sich die spezifische Oberfläche O_s aus der Gleichung

$$O_s = \frac{O_e \cdot \varrho_e \ (1-P_e) \cdot \sqrt{P^3} \cdot \sqrt{t}}{\sqrt{P_e^3} \cdot \sqrt{t_e} \cdot \varrho \cdot (1-P)} \qquad [25]$$

P = gewählte Porosität

t = Durchlaufzeit

ϱ = Reindicht

$Index_e$ = entsprechend bei der Eichsubstanz

Erfolgt die Messung immer bei einer Porosität von 50 %, so lassen sich die Konstanten zusammenfassen zu dem Zahlenwert 0,1065, und man erhält die spezifische Oberfläche aus der Formel

$$O_s = \frac{0{,}1065 \cdot \sqrt{t}}{\varrho} \qquad [26]$$

Abb. 22 Aufbau des Quecksilber-Pyknometers

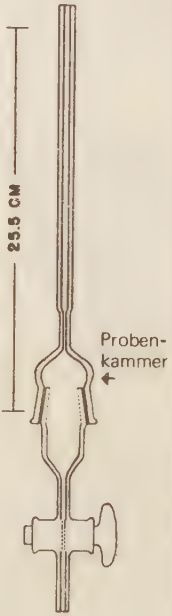
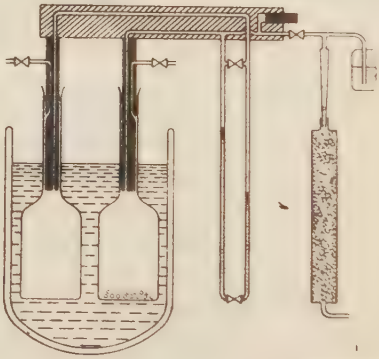


Abb. 23 Schematischer Aufbau des Luftdurchlässigkeitsprüfers nach Blaine

Abb. 24 Aufbau des Areameters



Die Bestimmung der Gesamtoberfläche von Pulvern und Granulaten erfolgte mit dem Areameter der Firma Ströhlein (Abb. 24). In ein Gefäß, das die Probe enthält, und ein Vergleichsgefäß mit gleichem Volumen wird Stickstoff unter Atmosphärendruck eingelassen. Nach Abkühlung beider Gefäße auf -195° C mit flüssigem Stickstoff wird das Gas von der Probenoberfläche adsorbiert, wodurch gegenüber dem Vergleichsgefäß ein Druckabfall entsteht. Diese Druckdifferenz ist direkt ein Maß für die adsorbierte Gasmenge und damit für die Gesamtoberfläche O_g der Probe.

$$O_g = \frac{A \cdot \Delta h}{m} + \frac{B}{\varrho \cdot p} \qquad [27]$$

h = Druckdifferenz
m = Einwaage
ϱ = Reindichte der Probe
p = Luftdruck

Die Faktoren A und B sind von dem Luftdruck und der resultierenden Druckdifferenz abhängige Größen und lassen sich aus einem auf das Areameter geeichten Nomogramm ermitteln.

2. Schmiermittelverarbeitung und Versuchsanordnung

Soweit nicht anders beschrieben, wurden die Schmiermittel in einem organischen Lösungsmittel gelöst und auf die Trägersubstanz im Verhältnis 1 : 7 aufgetragen. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels im Vakuumtrockenschrank und anschließendem Sieben durch DIN-Sieb Nr. 20 (Maschenweite 0,3 mm) wurde das Pulvergemisch unter konstanten Bedingungen - "Turbula"-Mischer der Firma W. A. Bachofen - dem Granulat in angegebener Konzentration zugemischt.

Von jedem Granulat wurden bei drei Preßdrucken, 1000 kp/cm^2, 2000 kp/cm^2 und 3000 kp/cm^2, je 200 Tabletten gepreßt. Die ersten, mittleren und letzten
97 20 Tabletten wurden in der Reihenfolge ihrer Pressung

aussortiert. Von diesen 60 Tabletten wurden Preßdruck und Ausstoßkraft elektronisch gemessen. In sämtlichen Untersuchungsergebnissen sind die Werte für den Preßdruck und die Ausstoßkraft Mittelwerte von 60 Einzelmessungen. Bei Härte und Zerfallszeit resultieren die angegebenen Mittelwerte aus je 15 Einzelmessungen. Aus der entsprechenden Anzahl der Werte wurde die bei jedem Mittelwert angegebene relative Standardabweichung berechnet.

3. Tablettenpreßwerkzeuge und ihre Ausrüstung mit elektronischen Meßeinrichtungen

3.1. Tablettierwerkzeuge

Die Tabletten wurden auf einer Exzenter-Tablettenpresse Typ EK 0 der Firma E. Korsch gepreßt. Die Maschine war auf 25 Hübe/Minute eingestellt. Zur Herstellung der Plazebotabletten, Gewicht 600 mg, wurden 13 mm biplane Stempel verwendet, für die Wirkstofftabletten, Gewicht 120 mg, 7 mm biplane Stempel.

3.2. Elektronische Meßeinrichtung

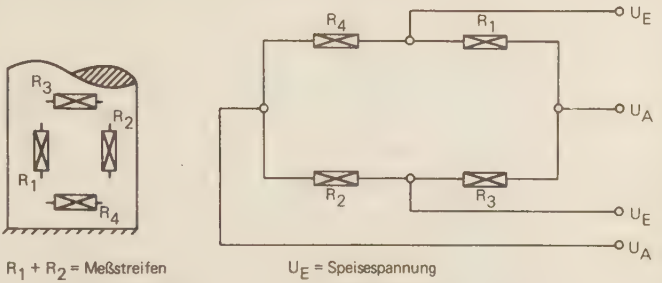
3.2.1. Einbau der Dehnungsmeßstreifen zum Messen des Preßdrucks und der Ausstoßkraft

Für die Untersuchungen wurden folgende Dehnungsmeßstreifen der Firma Hottinger-Baldwin-Meßtechnik GmbH. verwendet

Typ 3/120 LP 11 für die Ober- und Unterstempel
Typ 20/120 LP 21 für den Rahmen
Typ 10/120 LP 21 für das Auswerfergestänge

Zur Messung des Preßdrucks wurden zwei Dehnungsmeßstreifen am Oberstempel aufgeklebt, und zwar derart, daß ihre Längsrichtung in der zu messenden Dehnungsrichtung lag (Meßstreifen). Zwei weitere Dehnungsmeßstreifen in Querrichtung dienten zur Temperatur- sowie Querdehnungs- und Querstauchungskompensation

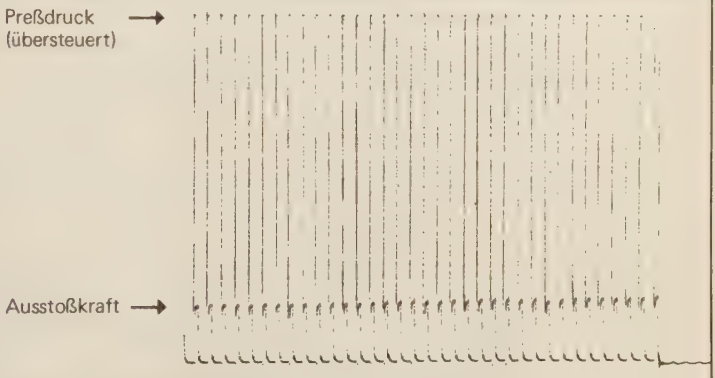
Abb. 25: Anordnung und Schaltung der Dehnungsmeßstreifen



$R_1 + R_2$ = Meßstreifen
$R_3 + R_4$ = Kompensations-streifen

U_E = Speisespannung
U_A = Meßsignalspannung

Abb. 26 Messung der Ausstoßkraft am Unterstempel



(Kompensationsstreifen). Die Dehnungsmeßstreifen wurden zu einer vollen Wheatstoneschen Brücke mit zwei aktiven Zweigen geschaltet (Abb. 25). Diese Methode ergab eine höhere Meßgenauigkeit gegenüber der mit nur einem aktiven Zweig. Nach derselben Methode wurde der Unterstempel ausgerüstet. Über zwei Trägerfrequenz-Meßverstärker (Typ KWS/II-5) der Firma Hottinger-Baldwin-Meßtechnik GmbH. wurden die Widerstandsänderungen mit einem Zweikanalschreiber (Typ 322) der Firma Sanborn Company parallel für Ober- und Unterstempel aufgezeichnet. Bei entsprechender Verstärkung der von den Unterstempel-Meßstellen herkommenden elektrischen Impulse konnte auch die am Unterstempel wirksame Ausstoßkraft als peak sichtbar gemacht werden (Abb. 26).

Nach einer Mitteilung von Führer (109) ist es günstiger, für dauernde Messungen des Preßdrucks und der Ausstoßkraft die Dehnungsmeßstreifen an weniger stark beanspruchten Maschinenteilen als den Stempeln anzubringen, da sich die Empfindlichkeit der Streifen durch die große Belastung an den Stempeln vorzeitig verschlechtern würde. Besser eignen sich beispielsweise für die Druckmessung der Maschinenrahmen und für die Messung der Ausstoßkraft das Auswerfergestänge, deren Dehnungen beim Preßvorgang noch groß genug für eine exakte Messung sind. Eine derartige Anordnung kann außerdem für Druck- und Ausstoßkraftmessungen aller Tablettengrößen verwendet werden, wenn sie einmal geeicht worden ist.

3.2.2. Eichung der Dehnungsmeßstreifen

Zur Umrechnung der elektrischen Größe Widerstand in die mechanische Größe Druck bzw. Dehnung muß gewährleistet sein, daß die Dehnungsmeßstreifen für einen bestimmten Bereich, der möglichst groß sein soll, auf Dehnungsänderungen proportional mit Widerstandsänderungen reagieren. Zur Erfassung dieses Bereiches wurde der mit Dehnungsmeßstreifen ausgerüstete Stempelsatz auf einer 20 Mp-Maschine einer Präzisionsbelastungsanlage der Firma Losenhausen geeicht (Abb. 27).

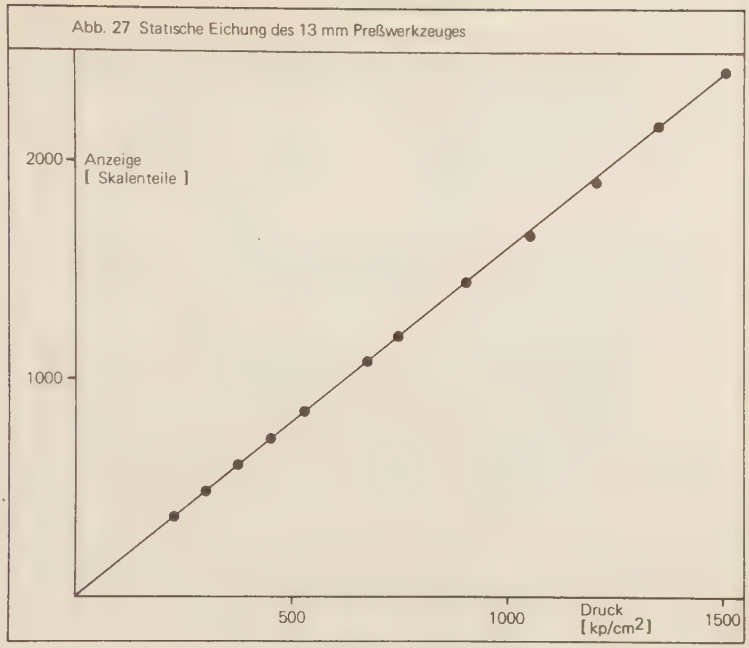


Abb. 27 Statische Eichung des 13 mm Preßwerkzeuges

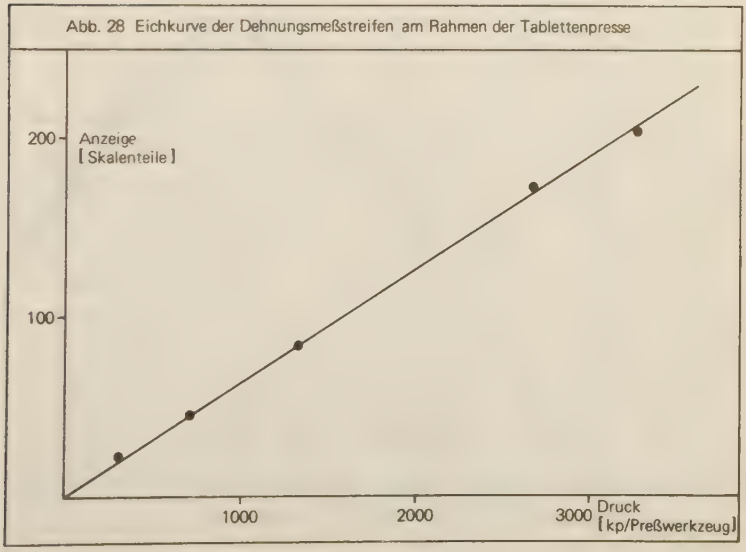


Abb. 28 Eichkurve der Dehnungsmeßstreifen am Rahmen der Tablettenpresse

Abb. 29 Eichkurve der Dehnungsmeßstreifen
am Auswerfergestänge der Tablettenpresse

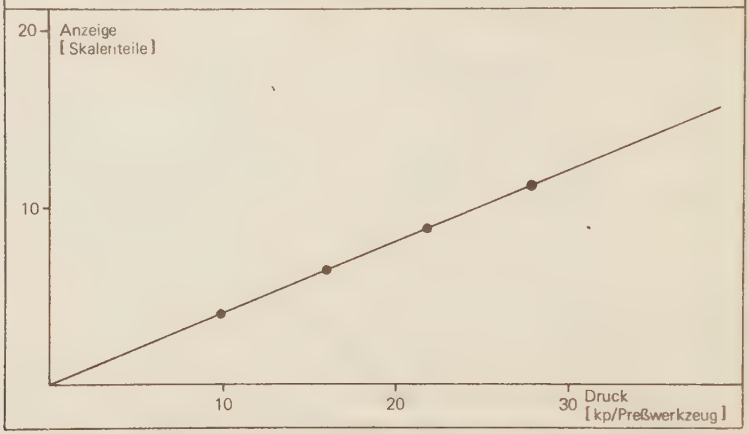
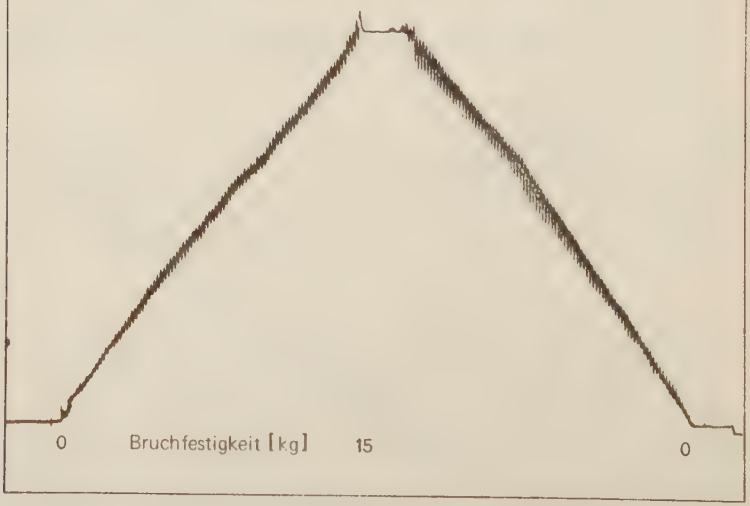


Abb. 30 Prüfung des Bruchfestigkeits-Testers auf Linearität



Mit dem geeichten Stempelsatz erfolgte die Eichung der Meßstellen am Rahmen und Auswerfergestänge der Tablettenpresse (Abb. 28 und 29). Bei Verwendung des Maschinenrahmens als Meßstelle ergab sich der Preßdruck nach dem Eichen mit dem Oberstempel aus folgender Gleichung

$$\text{Preßdruck } (kp/cm^2) = \frac{\text{Skalenteile} \cdot 16}{\text{Fläche des Stempels } (cm^2)}$$

Für die Bestimmung der Ausstoßkraft wurde die Meßstelle am Auswerfergestänge durch Auflegen von Gewichten auf den Unterstempel mit Meßeinrichtung bei laufender Maschine geeicht. Die Ausstoßkraft errechnete sich aus der Gleichung

$$\text{Ausstoßkraft} = \frac{(\text{SKT belastet} - \text{SKT unbelastet}) \cdot 2{,}52}{\text{Wandfläche der Tablette } (cm^2)}$$

SKT = Skalenteile

Die Ausstoßkraft wird angegeben in kp/cm^2 Wandfläche der Tablette.

4. Messungen der Härte und der Zerfallszeit

Für die Bestimmung der Härte wurde der halbautomatische Tabletten-Bruchfestigkeits-Tester der Firma Erweka Apparatebau GmbH. verwendet. Bei dem Gerät erfolgte eine Prüfung der angezeigten Bruchfestigkeit auf Linearität über den Bereich von 0 - 15 kg. Zu diesem Zweck wurde ein mit Dehnungsmeßstreifen ausgerüsteter Stempel dem Druck des Gerätes über den Bereich von 15 kg ausgesetzt. Die dadurch hervorgerufene Stauchung des Stempels konnte über einen Verstärker mit Hilfe eines Schreibers sichtbar gemacht werden (Abb. 30). Sie verlief völlig linear. Die geringen Amplitudenschwankungen wurden von dem mit Drehstrom betriebenen Elektromotor verursacht.

Die Zerfallszeit der Tabletten wurde nach der USP XVII - Methode mit einem Gerät, das den Anforderungen dieser Pharmakopöe entsprach, ohne disks gemessen (110). Die Messungen erfolgten in 0,1 normaler Salzsäure bei 37° C.

5. Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeit

Die Lösungsgeschwindigkeit der in den verschiedenen Tablettenrezepturen eingesetzten Hormonsubstanzen wurde nach der von Fuchs beschriebenen Methode bestimmt (82). Für die Bestimmung der Hormonlöslichkeiten wurde ein Überschuß an Substanz vorher im Achatmörser mit 0,1 normaler Salzsäure benetzt und in der beschriebenen Apparatur in 0,1 normaler Salzsäure 14 Stunden unter definierten Bedingungen gerührt. Anschließend wurden die Proben über ein Membranfilter Typ 11007 der Firma Sartorius in eine Vorlage mit 0,1 normaler Salzsäure filtriert. Das in den Filtern in sehr geringer Menge vorhandene anionische Detergens diente nur der besseren erstmaligen Benetzung des Filters und störte bei der Bestimmung nicht. Ein sofortiges Verdünnen der abgenommenen Proben war nötig, da die Konzentration des Hormons bei 37° C ermittelt werden sollte. Auf diese Weise konnte während des Abkühlens bis zur Messung die durch den Temperaturunterschied bedingte Differenz an mehrgelöster Substanz nicht auskristallisieren. Die Probenentnahmen bei den Lösungsgeschwindigkeitsversuchen erfolgten in folgenden Mengen und zeitlichen Intervallen

Fluocortolontrimethylazetat: 50 ml (ad 60 ml)
Nach 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 300 Minuten

Progesteron: 50 ml (ad 100 ml)
Nach 5, 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180 Minuten

Dexamethason: 20 ml (ad 100 ml)
Nach 1, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 15, 20, 30, 45 Minuten

Die Menge der Abnahme richtete sich nach der Löslichkeit der Hormone, das Zeitintervall nach der Lösungsgeschwindigkeit. Nach der zuletzt angegebenen Zeit war jeweils das Maximum der Auflösung erreicht.

Die Extinktionsmessungen erfolgten mit dem Zeiss-Spektralphotometer in 4 cm-Quarz-Küvetten bei Fluocortolontrimethylazetat und 1 cm-Quarz-Küvetten bei Progesteron und Dexamethason. Die UV-Maxima der drei Hormone lagen bei 246 nm (Fluocortolontrimethylazetat), 249 nm (Progesteron) und 242 nm (Dexamethason). Gemessen wurde gegen einen Leerwert, der die in den Versuchen eingesetzte 0,1 normale Salzsäure enthielt. Bei den drei Wellenlängen zeigten die bei der Tablettenherstellung verwendeten Hilfsstoffe in den benötigten Konzentrationen keine Absorption.

In der vorliegenden Arbeit werden Tenside und mit ihnen chemisch verwandte Stoffe als Tablettenschmiermittel eingesetzt. Ein direktes Maß für die Schmierwirkung der untersuchten Substanzen ist die Höhe der Ausstoßkraft pro Tablettenwandfläche. Sie wird mit Hilfe von Dehnungsmeßstreifen am Auswerfergestänge der Tablettenpresse gemessen. Untersucht wird weiterhin der Einfluß der Schmiermittel auf die physikalischen Eigenschaften - Härte und Zerfallszeit - der Tabletten. Das am häufigsten verwendete Tablettenschmiermittel ist Magnesiumstearat, das einen sehr guten Schmiereffekt hat, aber Härte und Zerfallszeit der Tabletten negativ beeinflußt. Die Wirkung der untersuchten Substanzen auf diese drei Parameter wird mit derjenigen des Magnesiumstearats verglichen.

Zur einwandfreien Beurteilung der eingesetzten Stoffe hinsichtlich ihrer Wirkung auf Ausstoßkraft, Härte und Zerfallszeit der Tabletten wird ein normiertes Granulat verwendet und unter konstanten Bedingungen tablettiert.

Bei einprozentiger Konzentration der untersuchten Substanzen ergeben sich gute Wirkungen auf die Ausstoßkraft, jedoch ähnlich negative Beeinflussungen der physikalischen Eigenschaften der Tabletten wie beim Magnesiumstearat. Den größten Schmiereffekt, der noch über dem des Magnesiumstearats liegt, zeigt Hostaphat KW 340 N, ein Triester der o-Phosphorsäure mit Tetraäthylenglykolmonozetyläther.

Wichtige Faktoren bei dem Einsatz von Tensiden und ähnlichen Verbindungen als Schmiermittel sind Konzentration und Verarbeitung der Stoffe auf geeigneten

Trägersubstanzen. Eine optimale Methode der Verarbeitung besteht darin, das Schmiermittel im Verhältnis 1 : 7 auf Milchzucker aufzutragen und das Gemisch in der Luftstrahlmühle prallzuzerkleinern. Eine Konzentration von 0,2 % Schmiermittel erweist sich bei dieser Methode als ausreichend. Mit diesem Verfahren werden auch gute Härten und Zerfallszeiten der Tabletten erreicht. Die besten Eigenschaften zeigt ein definiertes Gemisch von Glyzerin-mono- und -distearat (Tegin), das in der Literatur noch nicht beschrieben ist.

In dem Rahmen dieser Untersuchungen werden die Zusammenhänge zwischen Schmiereffekt und Schmelzpunkt der Verbindungen diskutiert und bestätigt.

Es wird gezeigt, daß die Länge der Kohlenstoffkette der Substanzen einen Einfluß auf ihre Schmierwirkung hat.

Am Beispiel von Magnesiumstearat wird nachgewiesen, daß die Höhe des Schmiereffekts eines Schmiermittels direkt abhängig ist von seiner spezifischen Oberfläche. Vergleicht man die Oberflächen eines Tensids, das nach zwei verschiedenen Methoden verarbeitet wurde, mit der Wirkung auf die Ausstoßkraft, so ergibt sich dieselbe Abhängigkeit. Härte und Zerfallszeit der gepreßten Tabletten sind unabhängig von der spezifischen Oberfläche der Schmiermittel.

In dem zweiten Teil der Arbeit wird der Einfluß von Tensiden und von Magnesiumstearat auf die Wirkstoffreigabe aus Komprimaten durch Vergleich der Lösungsgeschwindigkeitskonstanten der entsprechenden Rezepturen untersucht. Als geeignete Wirkstoffgruppe bietet sich die der Steroidhormone an. Es werden drei Steroide mit abgestufter Löslichkeit eingesetzt.

Das Verhalten der Tenside in Grenzflächen und ihre solubilisierenden Eigenschaften bei schwerlöslichen Wirkstoffen werden diskutiert. Es wird versucht, die

grenzflächenaktiven und solubilisierenden Eigenschaften der Tenside hinsichtlich einer Erhöhung der Lösungsgeschwindigkeit der Steroidhormone auszunutzen. Die Tensidkonzentrationen in den Tablettenrezepturen reichen nicht aus, die Grenzflächenspannung in der Lösung wesentlich zu erniedrigen oder die Löslichkeit der Steroide zu erhöhen. Auch bei dem stark grenzflächenaktiven Tensid Natriumlaurylsulfat wird die kritische Mizellkonzentration nicht erreicht.

Die Wirkstofffreigabe aus Tabletten kann trotzdem durch die in 0,2 %iger Konzentration verwendeten Tenside beschleunigt werden. Die dabei auftretenden Wirkungsmechanismen werden diskutiert.

(1) Deutsches Arzneibuch, 7. Ausgabe 1968, S. 922, Deutscher Apotheker-Verlag, Stuttgart Govi-Verlag, Frankfurt

(2) H. Köhler, J. Hirschmann, DAZ 102, 1465 (1962)

(3) E. Shotton, C. J. Lewis, J. Pharm. Pharmacol. 16, Suppl., 111T (1964)

(4) W. A. Strickland jr. et al., J. Am. Pharm. Ass. 45, 54 (1956)

(5) G. Levy, R. H. Gumtow, J. Pharm. Sci. 52, 1139 (1963)

(6) C. A. Brownley, L. Lachmann, J. Pharm. Sci. 53, 452 (1964)

(7) R. A. Castello, A. M. Mattocks, ibid. 51, 106 (1962)

(8) B. Ch. Patel, E. P. Guth, Drug Stand. 23, 37 (1955)

(9) J. B. Appino et al. Drug Stand. 27, 193 (1959)

(10) W. A. Strickland jr. et al., J. Amer. Pharm. Ass. Sci. Ed. 49, 35 (1960)

(11) F. O. W. Meyer, APV-Inf.dienst 10, 16 (1964)

(12) A. Thümmler, Pharm. Zentralh. 95, 143 (1956)

(13) F. O. W. Meyer, Pharm. Ind. 19, 128 (1957)

(14) J. Maly, ibid. 25, 257 (1963)

(15) E. Götte, Fette, Seifen, Anstrichm. 62, 789 (1960)

(16) C. J. Lewis, E. Shotton, J. Pharm. Pharmacol. 17, Suppl., 82S (1965)

(17) J. Maly, A. Jaros, Pharm. Ind. 29, 399 (1967)

(18) T. Higuchi et al., J. Amer. Pharm. Ass. Sci. Ed. 43, 344 (1954)

(19) C. Führer, DAZ 102, 827 (1962)

(20) M. A. Riad, Pharm. Ind. 24, 370 (1962)

(21) C. Führer, DAZ 102, 832 (1962)

(22) P. L. Seth, K. Münzel, Pharm. Ind. 20, 345 (1958)

(23) R. E. Kirk, D. F. Othmer, Enc. of Chem. Technol. 8, 502 (1952)

(24) D. Train, J. A. Hersey, J. Pharm. Pharmacol. 12, Suppl., 97T (1960)

(25) W. A. Strickland jr. et al., J. Amer. Pharm. Ass. Sci. Ed. 45, 482 (1956)

(26) H. Rumpf, Chemie-Ing.-Techn. 30, 146 (1958)

(27) E. Nelson et al., J. Amer. Pharm. Ass. Sci. Ed. 43, 599 (1954)

(28) C. Führer, APV-Inf.dienst 12, 151 (1966)

(29) E. Shotton, D. Ganderton, J. Pharm. Pharmacol. 12, Suppl., 87T (1960)

(30) E. Shotton, D. Ganderton, ibid. 13, 144T (1964)

(31) U. Bogs, H. Moldenhauer, Pharmazie 19, 708 (1964)

(32) K. Münzel, J. Büchi, O.-E. Schultz, Galenisches Praktikum S. 713, Stuttgart 1959

(33) E. Nelson, J. Amer. Pharm. Ass. 44, 495 (1955)

(34) Patat u. Schmid, Dechema Monogr. 32, 361 (1959)

(35) W. Batel, Einführung in die Korngrößenmeßtechnik Springer Verlag, Berlin 1964

(36) K. Stange, Ing.-Archiv 21, 368 (1953)

(37) P. Rosin, E. Rammler, Kolloid-Z. 67, 16,26 (1934)

(38) E. Rammler, VDI-Z., Beihefte Verf.-Techn. H. 5, 161,168 (1937)

(39) E. Rammler, ibid. H. 5, 60,150 (1940)

(40) H. Lehmann, U. Haese, T.I.Z. Zbl. 82, 479 (1958)

(41) E. H. Washburn, Proc. Nat. Acad. Sci. 7, 115 (1921)

(42) J. Kozeny, Ber. Akad. d. Wissensch. Wien, Math.-Nat. Abt. 136, 271 (1927)

(43) F. M. Lea, W. Nurse, J. Soc. Chem. Ind. 58, 277 (1939)

(44) W. Batel, Chemie-Ing.-Techn. 29, 581 (1957)

(45) W. Wieland, Zement-Kalk-Gips 10, 81 (1957)

(46) S. Brunauer, P. H. Emmet, E. Teller, J. Am. Chem. Soc. 60, 309 (1938)

(47) R. Haul, G. Dümbgen, Chemie-Ing.-Techn. 35, 586 (1963)

(48) J. Maly, Acta facult. pharm. bohemoslov. 5, 113 (1961)

(49) T. Bano et al., Pharm. Zentralh. 100, 221 (1961)

(50) W. A. Ritschel, Die Tablette S. 93 Aulendorf 1966

(51) H. Rumpf, Chemie-Ing.-Techn. 32, 129 (1960)

(52) J. Maly, Pharm. Ind. 25, 261 (1963)

(53) D. E. Wurster, P. W. Taylor, J. Pharm. Sci. 54, 169 (1965)

(54) F. A. Campagna et al., ibid. 52, 605 (1963)

(55) G. Levy, ibid. 50, 388 (1961)

(56) L. C. Schroeter et al. ibid. 51, 865 (1962)

(57) J. T. Jacob, E. M. Plein, ibid. 57, 798 (1968)

(58) G. Riehl, DAZ 105, 986 (1965)

(59) A. Noyes, W. Whitney, J. Am. Chem. Soc. 19, 930 (1897)

(60) W. Nernst, Z. Physik. Chem. 47, 52 (1904)

(61) E. Brunner, ibid. 47, 56 (1904)

(62) A. Hixson, S. Baum, Ind. Eng. Chem. 33, 478 (1941)

(63) A. Hixson, S. Baum, ibid. 34, 120 (1942)

(64) E. Rochl et al., J. Am. Chem. Soc. 61, 2200 (1930)

(65) T. Kressmann, J. Kitchener, Discuss. Faraday Soc. 7, 90 (1949)

(66) P. J. Roller, Phys. Chem. 35, 1133 (1931)

(67) P. J. Roller, ibid. 36, 1202 (1932)

(68) E. Nelson, J. Pharm. Sci. 47, 297 (1958)

(69) A. Hixson, J. Crowell, Ind. Eng. Chem. 23, 923 (1931)

(70) E. L. Parrot et al., J. Pharm.Sci. 44, 269 (1955)

(71) W. I. Higuchi, E.N. Hiestand, ibid. 52, 67 (1963)

(72) W. I. Higuchi et al., ibid. 52, 162 (1963)

(73) P. J. Niebergall et al., ibid. 52, 236 (1963)

(74) P. J. Niebergall, J. E. Goyan, ibid. 52, 29 (1963)

(75) G. Levy, ibid. 52, 1039 (1963)

(76) G. Levy et al., ibid. 52, 1047 (1963)

(77) G. Levy, B. A. Sahli, ibid. 51, 58 (1962)

(78) G. Milosovich, ibid. 53, 484 (1964)

(79) E. Nelson, ibid. 46, 607 (1957)

(80) E. Nelson, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 10, 1099 (1962)

(81) L. C. Schroeter, J. G. Wagner, J. Pharm. Sci. 51, 957 (1962)

(82) P. Fuchs, J. Riemann et al., Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 18, 114 (1968)

(83) P. W. Taylor, Diss. Abstr. 25, 5875 (1965)

(84) D. E. Wurster, P. W. Taylor jr., J. Pharm. Sci. 54, 674 (1965)

(85) G. Bauer et al., Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 12, 487 (1962)

(86) R. M. Atkinson et al., Nature 193, 588 (1962)

(87) J. H. Fincher, Diss. Abstr. 25, 4661 (1965)

(88) J. G. Dare, Austral. J. Ph. 45, 58 (1964)

(89) A. B. Morrison, J. A. Campbell, J. Pharm. Sci. 54, 1 (1965)

(90) E. Marlowe, R. F. Shangraw, J. Pharm. Sci. 56, 498 (1967)

(91) P. Fuchs, Galenik-Colloquium, Beiträge z. galen. Pharmazie, Berlin 1968, S. 20, Herausg. H. Gibian, P. Fuchs, Schering AG, Berlin 1969

(92) P. Finholt et al., Medd. norsk. farmac. 28, 17 (1966)

(93) T. Higuchi et al., J. Amer. Pharm. Ass. 42, 194 (1953)

(94) K. Münzel, Pharm. Act. Helv. 29, 277 (1954)

(95) B. F. Cooper, E. A. Brecht, J. Amer. Pharm. Ass. Sci. Ed. 46, 520 (1957)

(96) W. Awe, H. Gelbrecht, Pharm. Ind. 18, 584 (1956)

(97) F. Biedebach, Pharm. Ztg. 105, 1270 (1960)

(98) W. Appel et al., Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 7, 742 (1957)

(99) P. M. Lish, Toxicol. appl. pharmacol. 1, 501 (1959)

(100) J. M. Plaxco jr. et al., J. Pharm. Sci. 56, 809 (1967)

(101) G. Schwen, Tenside 1, 46 (1964)

(102) B. Sehrt, Tenside 6, 1 (1969)

(103) H. S. Beau, Pharm. Act. Helv. 35, 512 (1960)

(104) M. Rösch, Fette-Seifen-Anstrichm. 62, 1045 (1960)

(105) P. H. Elworthy, A. T. Florence, J. Pharm. Pharmacol. 15, 851 (1963)

(106) P. H. Elworthy, L. B. Macfarlane, ibid. 17, 65 (1965)

(107) R. L. Blaine, Bur. Stand. Techn. News Bull. Heft 285, 4 (1941)

(108) R. L. Blaine, Amer. Soc. Testing Mater. Bull. Heft 123, 51 (1943)

(109) C. Führer, private Mitteilung

(110) USP XVII, p. 919, N. Y. 1965

(111) E. Weber, Grundriß der biologischen Statistik, G.-Fischer-Verlag, Stuttgart 1967

Lebenslauf

Am 29. Oktober 1940 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Reinhold Schottky und seiner Ehefrau Hildegard, geb. Jaster, in Berlin geboren.

Von 1946 bis 1952 besuchte ich die Grundschule und anschließend die Albert-Schweitzer-Schule in Berlin-Neukölln, die ich 1959 mit dem Reifezeugnis verließ. Nach einer abgeschlossenen kaufmännischen Lehre bei der Firma Schering AG, Berlin, begann ich 1961 die für das Studium der Pharmazie vorgeschriebene Praktikantenzeit in der Wildenbruch-Apotheke in Berlin-Neukölln. Nach dem pharmazeutischen Vorexamen erhielt ich zum Sommersemester 1964 einen Studienplatz in Erlangen. Im März 1967 bestand ich dort die pharmazeutische Staatsprüfung.

Im Anschluß an meine halbjährige Tätigkeit als Kandidat in der West-Apotheke, Fürth, begann ich unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. G. Schenck im Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin und im Hauptlaboratorium der Schering AG Berlin mit der vorliegenden Promotionsarbeit.